HC 4YQF M

Erwin Pulay

Stoffwechsel und Haut

BOSTON MEDICAL LIBRARY
PURCHASED FROM THE INCOME OF THE
SAMUEL WHEELER WYMAN
MEMORIAL FUND

Stoffwechsel und Haut

Grundzüge zu einer dynamisch-energetischen Stoffwechselpathologie und -therapie der Hautkrankheiten. – Ein Beitrag zur Pathochemie des Blutes

Von

Dr. Erwin Pulay

Wien

URBAN & SCHWARZENBERG

Berlin N 24
Friedrichstraße 105 b

1923

Wien I
Mahlerstraße 4

27 a 332.

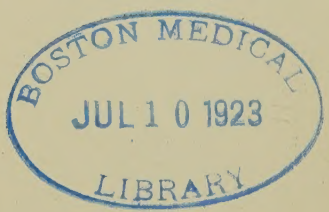
20822 Hy

Alle Rechte, gleichfalls das Recht der Übersetzung in die russische Sprache, vorbehalten.

Printed in Austria.

Copyright 1923 by Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien.

27.A.332



Druck R. Spies & Co. Wien.

Vorwort.

Der Aufforderung des Verfassers, seinem Buche ein kurzes Geleitwort mit auf den Weg zu geben, bin ich um so lieber gefolgt, als es gerade für den Stoffwechselpathologen besonders reizvoll erscheint, den vielfach verschlungenen Beziehungen zwischen Störungen innerer Organe und der Haut in exakter Weise nachzugehen. Ich sage ausdrücklich „in exakter Weise“: denn an mehr oder weniger hypothetischen Vorstellungen darüber haben wir seit Jahrzehnten keinen Mangel. Was nun meiner Meinung nach das vorliegende Werk auszeichnet, das ist das Bestreben, durch das Studium der Chemie des Blutes, und, wo es angeht, auch der Gewebe, eben dieser Hypothese einen soliden Unterbau zu geben. Noch ist vieles Neuland; aber es sind doch die Grundlagen vom Autor geschaffen, auf denen durch die gemeinsame Arbeit von Pathologie, klinischer Chemie und Klinik weitere Förderung zu erwarten ist. Und schon die vorliegende Studie erweckt die berechtigte Hoffnung, daß aus diesem, auf den ersten Blick dem Praktiker anscheinend so fern liegenden Gebiet gerade der Arzt den meisten Nutzen ziehen wird. Sowohl die Klinik der Hautkrankheiten als insbesondere ihre Therapie werden in manchen Dingen schon jetzt, in anderen in einer hoffentlich nahen Zukunft eine weitgehende Korrektur und Vertiefung erfahren. Und die praktische Ausbeute ist schließlich der Endzweck und höchste Lohn aller wissenschaftlichen Forschung.

Berlin, im Mai 1922.

Professor Paul Friedr. Richter.

Inhalt.

Seite

Vorwort III

Inhalt V

Einleitung XI

Allgemeiner Teil 1

I. Blutplasmagerinnung 3

Fibrin. — Fibrinogen. — Thrombokinase. — Thrombin. — Kalksalze. — Einfluß der Phänomene der Blutgerinnung für pathologische Fragen. — Fibrinogen und Leber.

II. Serum 6

Elektrolyte. — Nichtelektrolyte (Zucker, Harnstoff und Fett). — Wasserstoffionenkonzentration. — Hydroxylionengleichgewicht. — Viscosität. — Ursache für Viscositätsänderungen im Blut. — Aderlaß und Viscosität. — Leukocytose und Viscosität. — Jodwirkung und Viscosität. — Oberflächenspannung. — Amphoteres Verhalten des Eiweißkörpers. — Ionisiertes Eiweiß. — Venöswerden des Blutes. — Polycythämie. — Reaktion.

III. Acidose 8

Reaktion, Alkalescenz. — Diabetes und Acidose. — Blutreaktion. — Untersuchungen von *Hasselbalch*. — Gasketten-messung. — Blutregulationsmechanismus des Serums. — Bildung und Ausscheidung von Ammoniak. — Mineralsäurevergiftung. — Acetessigsäure und Acetonkörper. — Aminosäuren. — Diabetisches Coma. — Urämisches Coma. — Bestimmung von Salz und Eiweißalkalescenz.

IV. Ionenwirkung 11

Hämolyse. — Verhalten der Blutkörperchen. — Momente, die zur Hämolyse führen. — Hämolyse als Eiweißproblem. — Hämolyse und Immunität. — Zerfall und Regeneration der roten Blutkörperchen.

V. Hämoglobin 13

Hämosiderosis, Blutregeneration, Anämie. — Methämoglobinbildung. — Hämatin. — Wirkung der Phenolderivate. — Hämachromatose. — Blutuntergang und Blutregeneration. — Pathogenese der Anämie. — Bedeutung der Ölsäure für die Auflösung des Blutes.

Seite

VI. Osmotische Konzentration und Elektrolytgleichgewicht 15

Isoionie. — Isotonie. — Isothermie. — Elektrische Leitfähigkeit. — Die Gaskettenmessung, die Indikatorenmethode. — Ionengleichgewicht. — Ionenantagonismus: Calcium, Magnesium, Natrium und Kalium. — Natrium-Calciumantagonismus. — Vegetatives Nervensystem und Ionenwirkung. — Anionenantagonismus. — Verdrängung von Chlor und Brom.

VII. Spezifisches Gewicht, Trockensubstanz, Wassergehalt 21

Wasseraufnahme, Oxydationswasser. — Wasserabgabe. — Wasserstoffwechsel in Beziehung zum Blut. — Wasserverarmung der Gewebe. — Schwankungen der Werte unter pathologischen Bedingungen. — Verminderung des spezifischen Gewichtes. — Wasserretention in der Haut. — Verwässerung des Blutes. — Ödem und Serumdichte.

VIII. Pathologie des Wasserhaushaltes 24

Pathologie der Wasserverteilung. — *M. H. Fischer*s Hypothese über das Ödem. — Elektrolyte in ihrem Einfluß auf die Quellbarkeit der Gewebe. — *Fischer*s und *Schade*s Auffassung über die Entzündung.

IX. Quellung und Entquellung 28

Allgemeine Physikochemie der Quellung und Entquellung. — Einfluß von Elektrolyten und Nichtelektrolyten auf Quellung und Entquellung. — Der Organismus als kolloidales System. — Begriff des Schutzkolloides. — Beziehung der Reservestoffe und Stoffwechselprodukte zum Quellungswasser. — Haftdruck. — Physiologische Beeinflussung des Quellungszustandes. — Quellungs- und Entquellungsvorgänge am Muskel. — Das Bindegewebe unter dem Einfluß der Quellung und Entquellung. — Die *Schade*schen Vorstellungen. — Die Stützfunktion. — Aufnahme und Abgabe von Wasser seitens der Kolloide. — Das Bindegewebe als Wasserdepot. — Das Bindegewebe als Chlordepot. — Das Bindegewebe als Depot für Substanzen des Ernährungsstoffwechsels. — *Eppinger*s Vorstellung über die Schilddrüsenfunktion. — Albuminurie ins Gewebe.

X. Reststickstoff- und Eiweißstoffwechsel. 46

Reststickstoff. — Aminosäurediathese. — Inkretorisches Drüsensystem und Eiweißstoffwechsel. — Arthritis alcaptonurica.

XI. Zucker. — Kohlenhydratstoffwechsel 50

Zuckergehalt im Blut. — Was lehrt das Experiment über die Hyperglykämie. — Was lehrt die Klinik? — Renaler Diabetes. — Hyperglykämie bei Dermatosen. — Hyperglykämie und Vagus. — Zucker in Beziehung zum Gewebe. — Blutzuckerregulation.

XII. Lipämie 57

Fettgehalt. — Diabetische Lipämie. — Herkunft des Fettes. — Lipolyse.

Seite

XIII. Cholesterin 59

Cholesterinstoffwechsel. — Säureester. — Cholesterin- und Ölsäure. — Phänomen des Phosphorescierens. — Vorkommen des Cholesterins. — Fettstoffwechsel und Cholesterin. — Leber und Cholesterin. — Hypercholesterinämie und Schwangerschaft. — Cholesterin und Anämie. — Cholesterin und Saponin. — Cholesterin in der Dermatologie. — Lipoide und *Wassermann*sche Reaktion. — Hypertonie. — Hypercholesterinämie und Konstitution. — Lipoidtheorie, *Overton* und *Meyer*. — Hypercholesterinämie und Xantom.

XIV. Harnsäure, Purinstoffwechsel 71

Endogene und exogene Harnsäure. — Nierengicht. — Nukleinstoffwechsel und Harnsäure. — Quelle der exogenen Harnsäure. — Klinik der Gicht. — Harnsäure und Knorpel. — Harnsäure und Sympathicus. — Harnsäure und Tonus.

XV. Chloride. — Natrium 78

XVI. Kalkstoffwechsel 78

Physiologie des Kalkstoffwechsels. — Pharmakologische Wirkung des Calciums. — Kalk im Blut. — Calciumionenkonzentration. — Kalkbefunde bei Dermatosen. — Die Funktion des Calciums im Gewebe im Sinne *Schade*s.

XVII. Elektrolytwirkung und Nervensystem . . . 84

Hormoneurale Korrelation. — Hyperglykämie und Atropin. — *Abel*s Hypothese. — Kalk und Sympathicus. — Vagus und Sekretion. — Salvarsanschädigungen und Ionengleichgewicht. — Die Wirkung der Metallionen.

XVIII. Innere Sekretion und Blutchemie 87

Vegetatives Nervensystem. — Pankreas. — Schilddrüse. — Hyper- und Hypothyreoidismus. — Epithelkörperchen. — Hypophyse. — Fettstoffwechsel.

XIX. Blutchemie und Konstitution. 89

Uratische Diathese (Arthritismus). — Exsudative Diathese. — Vagotonus und Sympathicotonus. — Kalium. — Kalkspiegel. — Natrium. — Blutzuckergehalt. — Harnsäurespiegel. — Inkretorisches System, Einfluß von Hormonwirkung auf Salz- und Wasserstoffwechsel, Die *Eppinger*sche Hypothese. — Licht. — Cholesterin. — Zusammenfassung. — Verschiebung im Elektrolytgleichgewicht. — Dynamik der Lebenserscheinungen.

XX. Das Licht in seiner Wirkung auf die lebende Substanz 96

Ergebnisse aus der Lichtbiologie und Lichtpathologie. — Biologische Wirkung der Strahlen. — Optische Sensibilisatoren. — Hämatoporphyrin. — Hydroa aestivalis. — Pellagra. — Buchweizenkrankheit. — Beri-Beri. — Wirkung des Lichtes auf die Eiweißkörper. — Tiefenwirkung des Lichtes. — Radiumstrahlen auf Kolloide. — Pigment als lichtschützender Faktor. — Chorophyl. — Hämoglobin. — Aceton. — Milchsäure. — Endogene und exogene Katalysatoren.

Seite

XXI. Kolloidtherapie 100

Kalkwirkung. — Elektrolyte und Nichtelektrolyte. — *Overton-Meyer*sche Lipoidtheorie. — Eiweißtherapie. — Terpentin. — Cholesteringehalt. — Viscosität. — Wirkung des Cholesterins. — Beeinflussung der Viscosität.

Klinischer Teil 105

I. Allgemeine Bemerkungen 107

II. Spezieller Teil 109

1. Dermatitis eczematosa 109

Harnsäure. — Kalkgehalt. — Zuckergehalt. — Wasserstoffwechsel. — Neurogene Einflüsse.

2. Urticaria 119

Auffassung von: *Cohnheim, Unna, Neisser, Török, Kreibich, Jaddassohn.* — Bedeutung des Kalkes. — Hypercholesterinämie. — Lipoide. — Vitalfärbung. — Exogen und endogen bedingte Urtikaria. — Zusammenfassung.

3. Seborrhoe 134

4. Rosacea 136

5. Angioneurotisches Ödem, *Quincke* 137

6. Sklerodermie 137

7. Raynaud 142

8. Erythema exsudativum multiforme mit Peliosis rheumatica 143

9. Lichen Vidal 144

10. Xanthom 144

11. Lipomatosis dolorosa 145

12. Erythema nodosum 146

13. Prurigo 146

14. Psoriasis 150

15. Pruritus 151

16. Lymphogranulomatosis cutis 156

Inwiefern ermöglichen unsere Vorstellungen das Erfassen eines Krankheitsbildes aus seiner Stoffwechseldynamik und wieweit läßt sich ein derartiges Krankheitsbild therapeutisch beeinflussen, wenn wir diesen Verhältnissen Rechnung tragen? Gezeigt an einem Fall von Lupus erythematodes . . 162

Lupus erythematosus als Belichtungsdermatose. — Arbeit von *Groß* und *Volk*. — Beobachtung eines klinischen Falles. — Höhensonnenbestrahlung als experimenteller Beweis. — Chemische Blutanalysen. — Diskussion des erhobenen Stoffwechselbefundes. — Stoffwechselversuch nach durchgeführter Atophan- und Schilddrüsentherapie. — Diskussion des Kalkbefundes. — Zusammenfassung. — Schlußbetrachtung.

Seite

Therapeutische Richtlinien und Ausblicke 187

Pruritus. — Ekzem. — Organotherapie. — Radium. — Athophan. — Atropin. — Urticaria. — Karlsbad. — Marienbad. — Yoghurt. — Proteintherapie. — Kolloidtherapie. — Ernährungstherapie. — Exogenes-endogenes Milieu.

Methodik der chemischen Blutuntersuchung 197

Bestimmung des Blutkörperchenvolumens 200

Hämatokrit, indirekte Methoden. — Direkte Methoden. — Hämatokrit. Methode von *Bleibtreu*. — Bestimmung der Konzentration. — Zählung der Blutkörperchen. — Bestimmung der Viscosität von Gesamtblut und Plasma. — Bestimmung des spezifischen Gewichtes. — Bestimmung des Trockenrückstandes. — Bestimmung der Refraktion.

Bestimmung des Reststickstoffes 203

Bestimmung des Chlors 204

Bestimmung des Gesamtcalciums 204

Bestimmung des Zuckers 204

Bestimmung der Harnsäure 205

Bestimmung des Gesamtcholesterins 206

Tabellenanhang 207

Cholesterinbestimmung des Blutes (Tab. I) 208

Harnsäurebestimmung (Tab. II) 210

Kalkbestimmung (Tab. III) 213

Reststickstoffbestimmung (Tab. IV) 216

Chloridbestimmung (Tab. V) 218

Normalwerte (Tab. VI) 220

Zuckerbestimmung (Tab. VII) 221

Wasserbestimmung (Tab. VIII) 223

Blutkörperchenvolumbestimmung (Tab. IX) 224

Psoriasis (Tab. X). Zu Psoriasis, Fall 6 (Tab. X, *a*), *b*), *c*), *d*) . . 228

Erythema nodosum (Tab. XI) 229

Pruritus (Tab. XII) 230

Prurigo (Tab. XIII) 231

Seborrhoe (Tab. XIV) 231

Acne rosacea (Tab. XV) 233

Ekzematosen (Tab. XVI) 234

Angioneurotisches Ödem (Tab. XVII) 236

Lymphogranulomatosis cutis (Tab. XVIII) 236

Seite
Sklerodermie (Tab. XIX) 236
Erythema exsudativum (Tab. XX) 237
Lichen Vidal (Tab. XXI) 237
Xanthom (Tab. XXII) 237
Raynaud (Tab. XXIII) 238
Lipomatosis dolorosa (Tab. XXIV) 238
Urticaria (Tab. XXV) 239
Lupus erythematodes (Tab. XXVI) 239

Einleitung.

Während die Humoralpathologen jede Erkrankung an der Haut aus einer schlechten Säftemischung heraus zu erklären versuchten und daher jede Veränderung an derselben als Ausdruck bestehender dyskrasischer Störungen aufgefaßt wissen wollten, brachte *v. Hebra* eine Neuorientierung in die Dermatologie, indem er die Hautkrankheiten von den Allgemeinstörungen loslöste und als selbständige Disziplin behandelte. So groß auch sein Verdienst war, die Erkrankungen an der Haut eingehendst studiert und klassifiziert zu haben, ja man könnte direkt sagen, aus der Dermatologie eine selbständige Wissenschaft gemacht zu haben, so muß es doch ausgesprochen werden, daß diese Art Hautkrankheiten zu betrachten es eigentlich mit sich brachte, daß sich unsere Disziplin nur so einseitig weiter entwickelte und jede innere Beziehung zur allgemeinen Medizin verlor. Gefesselt durch die Errungenschaften der modernen Zellularpathologie, vor allem der durch das Mikroskop zugänglich gewordenen bakteriologischen und pathologisch-histologischen Ergebnisse, war die Dermatologie von nun ab nach dieser Richtung hin festgelegt. Seit *Hebra* war die Forschungsrichtung, deren sich die Dermatologie bediente, ausschließlich deskriptiver morphologischer Natur. Mit der Weiterentwicklung dieser Hilfswissenschaften (pathologische Anatomie, Histologie und Bakteriologie) ging auch die Entwicklung der Dermatologie parallel. Auf diesem Wege gelangte man zu einer Vervollkommnung und Erweiterung unserer Kenntnisse, verlor aber immer mehr und mehr den Zusammenhang mit dem Gesamtorganismus. Von Zeit zu Zeit wurde immer wieder das Bedürfnis nach Herstellung eines solchen Zusammenhanges, nach Ausarbeitung der Beziehungen der einzelnen Störungen zueinander wohl dringender, aber die ganz auf das Deskriptive und Bakteriologische eingestellte Methodik brachte unwillkürlich eine Einseitigkeit in unsere Entwicklung. Es fehlte an einer dynamischen Betrachtungsweise der Hautkrankheiten. Und so bleibt es ein dauerndes Verdienst der großen französischen Klinik, seit jeher an der Beziehung zwischen Hautstörungen und

Allgemeinkrankheiten mit fast eiserner Konsequenz allen, noch so wichtigen Einzelerrungenschaften gegenüber, festgehalten zu haben. Daß auch sie es nicht vermochte, mehr zu liefern als nur allgemeine Hinweise auf Zusammenhänge, scheint wohl seine letzte Ursache in dem Mangel geeigneter Methodik zu haben.

Wenn wir die Klinik der Hautkrankheiten überblicken, so ergibt sich für uns die Notwendigkeit, im wesentlichen zwei große Gruppen von Dermatosen einander gegenüberzustellen. Die reinen Hauterkrankungen, d. h. jene Dermatosen, welche durch spezifische, das Hautsystem allein treffende Erreger hervorgerufen werden. Dies sind die infektiösen Hautkrankheiten (Pilze, Bakterien, Protozoen usw.). Dieser Gruppe von „reinen Dermatosen" sind alle anderen Erkrankungen der Haut gegenüberzustellen. Sie sind Reaktionserscheinungen oft noch nicht näher bekannter Vorgänge bzw. Störungen im Organismus, demnach als Funktionsstörungen anderer Organe anzusprechen. Wir können sie kurzweg als Intoxikationserscheinungen (Toxikodermien im Sinne *Jadassohns*) oder als anaphylaktische Manifestationen an der Haut ansprechen. Die große Gruppe der leukämisch-pseudoleukämischen und lymphogranulomatösen Hautveränderungen sind ja letzten Endes nichts weiter als Reaktionen der Haut bei eben bestehenden Allgemeinstörungen.

So sehen wir, daß die Klinik der Hautkrankheiten einer weitgehenden Korrektur bedarf. Ihre Loslösung von der allgemeinen Pathologie führt zu keiner Erklärung ihrer Pathogenese, ja man könnte sogar sagen, daß durch die pathologisch-anatomische Orientierung oftmals das Wesentlichste im Erfassen des Krankheitsbildes vernachlässigt wurde und die Vertiefung in pathologisch-histologische Einzelstudien die Dermatologie in gewissem Sinne an einen toten Punkt gelangen ließ.

Aus dem Bedürfnis, in die Beziehungen zwischen Störungen der inneren Organe und Veränderungen an der Haut tiefer einzudringen, war es mir ein naheliegender Gedanke — angeregt durch die Arbeiten *Faltas* und seiner Schule — die Methoden der Blutchemie, wie sie von *Falta* und *M. Richter* geübt werden, auch für die Betrachtung der Dermatosen mit heranzuziehen und zu untersuchen, ob wir mit Hilfe derselben vielleicht eine Möglichkeit hätten, die von der Norm abwegigen Verschiebungen in objektiver Weise zu registrieren. Andrerseits war die Möglichkeit gegeben, in das pathogenetische Geschehen der Erkrankungen vielleicht auf diesem Wege tieferen Einblick zu gewinnen; wir können ja heute ganz allgemein sagen, daß die jüngsten experimentellen Feststellungen — ich verweise nur auf die Arbeiten von *Monakow* und *v. Noorden*, *Thanhauser*, *Gudzent*,

O. Schwarz und *E. Pulay* — gezeigt haben, daß jeder Retention von Stoffen im Blute eine solche im Gewebe parallel geht. Dieser Gedankengang mußte nun für uns maßgebend und leitend zum Ausgangspunkt einer neuen Fragestellung werden.

Und schließlich nicht zuletzt: unser therapeutisches Bemühen. Die moderne Therapie sucht durch Heranziehung der experimentell-pharmakologischen Erkenntnisse die Hautkrankheiten durch allgemein-biologisch wirksame Maßnahmen zu bekämpfen. Ich verweise in diesem Zusammenhang nur auf die Proteintherapie, auf die Kalktherapie und schließlich auf die von *Luithlen* inaugurierte Kolloidtherapie. All diese Maßnahmen erweisen sich aber so lange als wissenschaftlich nicht genügend fundiert, bis wir nicht, von einer anderen Seite ausgehend, das Abweichen im bestehenden Chemismus vom Normalen aufzeigen können. Bis zu diesem Moment muß diese Art der Therapie eine empirische bleiben statt eine kausal-spezifische zu sein, als es uns nicht möglich ist, Angriffspunkt und Ziel jeder von uns geübten therapeutischen Maßnahme im voraus zu fixieren.

Zusammenfassend wäre unsere Vorstellung von der Richtung, nach welcher sich die Dermatologie nunmehr zu orientieren hätte, etwa folgende:

Die moderne Pathologie und Klinik strebt nach tieferem Verstehen der Organfunktion in ihrer Korrelation. Die Veränderungen an der Haut sind als Zustandsänderungen entfernter Organe anzusehen. Während die bisherige Betrachtungsweise sich begnügen mußte, Veränderungen an der Haut zu beschreiben, dieselben in ihrem histologischen Bild festzuhalten und schließlich im Einzelfall dem Erreger mit allen zu Hilfe stehenden bakteriologischen Methoden nachzujagen, scheint uns diese Art der Betrachtung nicht hinreichend, um in die Pathogenese der Dermatosen tiefer einzudringen. Konstitutionellen Momenten wäre eine größere Beachtung zu schenken als dies bisher geschehen. Namentlich die Ergebnisse der exakten Vererbungslehre müßten gerade in der Dermatologie Ausgangspunkt umfassendster Studien werden. Ein Beispiel für alle: Die Anlage zur Ephelidenbildung liegt wohl im Keimplasma selbst, sie gelangt erst dann zu ihrer Entwicklung, wenn eben dieses Keimplasma von dem spezifischen Reiz, in diesem Falle also von den ultravioletten Strahlen, getroffen wird (*Meirovsky*). Nach *Baur* hängt das Aussehen eines Organismus von zwei Faktoren ab: 1. von seiner keimplasmatischen Beschaffenheit und 2. von den Außeneinflüssen, denen der Organismus während seiner Entwicklung unterworfen war. Um nun in der Dermatologie im Sinne der Konstitutionswissenschaft weiter zu kommen und dadurch die Krankheitsbilder experimentell-pathologisch zu erfassen, wären im wesentlichen

zwei Wege nötig: der klinische, der versucht, die verschiedenen Dermatosen den verschiedenen Konstitutionstypen einzuordnen, dieselben zu registrieren und damit den Zusammenhang zwischen Hautveränderungen und anderen Organveränderungen tiefer herauszuarbeiten, und der zweite Weg, der es unternimmt, mit Hilfe exakter Methodik die einzelnen Konstitutionstypen zu determinieren und schärfer zu umfassen.

Die chemischen und physiko-chemischen Vorstellungen von der Zellfunktion, die Bedingtheit dieser Funktion von den Zustandsänderungen der Zelle mußten auch für die Erfassung der Veränderungen an der Haut an Bedeutung gewinnen. Zwar finden sich immer wieder Zusammenhänge zwischen Stoffwechselstörungen und Hautkrankheiten betont, ohne daß jedoch hierfür Belege erbracht wären, welche nur einigermaßen strengerer Kritik standhalten könnten. Daher war es wohl naheliegend, die in den letzten Jahren durch Ausgestaltung der Blutchemie gewonnenen Resultate in systematischer Weise auch auf dermatologische Fragen auszudehnen. Bei den innigen Beziehungen, die im Stoffaustausch zwischen Blut und Haut zu bestehen scheinen, war von dieser Seite mancher neue Aufschluß zu erhoffen.

Ich habe nun in den letzten Jahren nach dieser Richtung hin ziemlich ausgedehnte Studien durchgeführt und glaube, je mehr ich mich in dieselben vertiefte, auch in der Auffassung mancher Dermatosen weitergekommen zu sein. Die Erkenntnisse waren von entscheidendem Einfluß für mein therapeutisches Handeln.

Im vorliegenden Buche habe ich meine gesamten diesbezüglichen Studien zusammengefaßt. Dazu veranlaßte mich vor allem der Umstand, daß das große Gebiet der Stoffwechselpathologie, unter der besonderen Lupe der Blutchemie betrachtet, bisher keine zusammenfassende Darstellung erfahren hat, keinesfalls aber eine solche, die es dem Dermatologen ermöglicht, mit für ihn relativ geringer Mühe alles aus dem umfangreichen, immerhin fremden und vom engen Spezialfach oft weiter abliegenden Gebiete der Stoffwechselpathologie Wissenswerte und Bemerkenswerte zu bringen. Ich versuchte nun, all dies tunlichst kurz zusammenzufassen, um es den daran Interessierten zu ermöglichen, nach dieser Richtung, auf den vorliegenden Tatsachen aufbauend, selbständig weiterzuarbeiten. Dabei konnte der Stoff nur in größeren Umrissen gezeichnet werden.

Ein Moment möchte ich aber besonders betonen; es bezieht sich auf die Methodik. In Anbetracht der nur kleinen, zur Verfügung stehenden Untersuchungsmengen einerseits, der methodischen Schwierigkeiten andrerseits, müssen die Untersuchungen stets von einer mit den Methoden der chemischen Blutanalyse

eingehendst vertrauten Seite ausgeführt werden, sollen die Resultate Vergleichszwecken dienen können.

Sicherlich wird mir von mancher Seite der Vorwurf gemacht werden, die chemischen Blutanalysen nicht selbst ausgeführt zu haben. Deshalb möchte ich meinen diesbezüglichen Standpunkt, soweit sich dieser nicht aus den obigen, die Methodik betreffenden Ausführungen von selbst ergeben sollte, gleich vorweg präzisieren: Ich bin für das Prinzip der Arbeitsteilung, da heute die Wissenschaft nur auf diese Weise vorwärtsgebracht werden kann. Laboratoriumsarbeiten überhaupt, und im besonderen gilt dies für chemische Arbeiten, erfordern Zeit, innere Ruhe und Konzentriertheit, welche Forderungen der Praktiker aus rein äußerlichen Gründen kaum erfüllen können wird. Niemals wird es ihm gelingen, bei noch so großem Eifer und Beherrschen der Methodik, jene Fertigkeit und Genauigkeit im methodischen Arbeiten zu erreichen, wie ein jahrelang auf dieses Arbeitsgebiet eingestellter Chemiker. Im besonderen gilt dies für die Methodik der chemischen Blutanalysen, welche selbst heute noch keineswegs als etwas Abgeschlossenes angesehen werden kann, vielmehr im Mittelpunkt wissenschaftlicher Diskussion steht und daher nur subtilste Exaktheit und Vertrautsein mit allen Feinheiten derselben die Gewähr dafür abgeben, daß das so kostbare Material, wie es das Blut ist, in richtiger Weise ausgewertet wird.

Und so wie unserem Standpunkt nach die Röntgentherapie durch den geschulten Röntgenologen stets besser durchgeführt sein wird, als selbst der beste nach dieser Seite hin orientierte Dermatologe sie durchzuführen vermag, während andrerseits die Indikation zu derselben stets Domäne des Dermatologen zu bleiben hätte, ebenso erscheint es mir richtig, die Durchführung der Blutanalyse dem Blutchemiker, die Auswertung der Ergebnisse jedoch dem Kliniker zu überlassen. Denn unsere Auffassung will das Prinzip der Arbeitsteilung dahin verstanden wissen, daß für jedes einzelne Teilgebiet der wissenschaftlichen Arbeit derjenige, der es durch fortgesetztes und spezialisiertes Arbeiten notwendig am besten beherrschen muß, auch wirklich herangezogen werde.

In meinen Fällen wurde die chemische Untersuchung des Blutes durch *Dr. M. Richter-Quittner* teils im chemischen Laboratorium der internen Abteilung des Herrn Professors *Falta*, teils im Laboratorium des Herrn *Dr. Stein*, ausgeführt. Es sei mir an dieser Stelle gestattet, auch für ihre Hilfe bei Abfassung des Kapitels über Methodik, meinen besonderen Dank auszusprechen. Dem Verlag *Urban & Schwarzenberg*, der trotz der schwersten Zeitverhältnisse das Erscheinen des Buches ermöglichte, gebührt gleichfalls für sein in jeder Weise bewiesenes weitgehendes Entgegenkommen mein wärmster Dank.

Zum Schlusse sei besonders betont, daß ich mich zur Abfassung des allgemeinen Teiles in umfassendem Ausmaße der Bücher folgender Autoren bediente:

Abderhalden: Physiologische Chemie;
Bechhold: Kolloide in Biologie und Medizin;
Fürth: Probleme der pathologischen Chemie;
Höber: Physiologie;
Koranyi und *Richter*: Physikalische Chemie in Biologie und Medizin;
Krehl: Pathologische Physiologie;
Lichtwitz: Klinische Chemie;
Meyer und *Gottlieb*: Experimentelle Pharmakologie;
Müller, *Loewit*: Immunität;
Noorden: Handbuch der Stoffwechselkrankheiten;
Přibram: Quellungs- und Entquellungserscheinungen in ihrer Bedeutung für physiologische und pathologische Prozesse (Kolloidch. Beihefte 1910. 2/1);
Schade: Die physikalische Chemie in der inneren Medizin.

Der allgemeine Teil sollte lediglich den Zweck haben, das für den Dermatologen Wissenswerte aus jenen Gebieten, die im speziellen Teil im Zusammenhang mit der Dermatologie dargestellt werden, möglichst kurz und klar herauszuarbeiten. Daß die Auswahl mit Kritik getroffen wurde, ist selbstverständlich.

W i e n, 25. April 1922.

Erwin Pulay.

Allgemeiner Teil.

BOSTON MEDICAL
JUL 10 1923
LIBRARY

I. Blutplasmagerinnung.

(Fibrin, Fibrinogen, Thrombokinase, Kalksalze, Thrombin.)

Im Blut unterscheiden wir neben den Erythrocyten, Leukocyten und Blutplättchen als corpusculäre Elemente das dieselben umgebende Blutplasma. Dieses besteht aus dem Serum und dem Fibrin. Das Fibrin stellt ein in Wasser fast unlösliches, durch Elastizität und Retraktionsfähigkeit ausgezeichnetes Eiweiß dar. Es löst sich zum Unterschied der übrigen im Wasser unlöslichen Eiweißkörper sowohl mit Pepsin in saurer Lösung als mit Trypsin in alkalischer Lösung. Hierbei spaltet sich das nicht koagulierte Fibrin vorerst in zwei Globuline. Das Fibrin stammt aus dem Fibrinogen, welches dem Blutplasma angehört. Es ist richtiger, vom Fibrinogen als dem im Blutplasma neben dem Serum bestehenden Prinzip zu sprechen, da wir im flüssigen Zustand eigentlich kein Fibrin haben, sondern das Wesen der Gerinnung in der Überführung von Fibrinogen in Fibrin besteht. Wenn das Blut die Blutgefäße verläßt, so verliert es seinen flüssigen Charakter — es gerinnt. Die Gerinnung stellt einen physikalisch-chemischen Prozeß dar. Er trägt fermentativen Charakter. Dieser fermentative Vorgang besteht in der Überführung von Fibrinogen in Fibrin unter Zuhilfenahme eines Fermentes (des Fibrinfermentes = Thrombin). Dasselbe ist im Plasma nicht fertig gebildet, sondern bloß in seiner Vorstufe als Thrombogen oder Plasmozym vorhanden. Dieses Thrombogen wird erst durch das Vorferment, die Thrombokinase, zum Thrombin aktiviert. Die Thrombokinase soll angeblich in allen Zellen bis auf die der roten Blutkörperchen, des Spermas und Ovulums vorhanden sein. Sie wird namentlich aus den Leukocyten, den Blutplättchen und Endothelzellen gebildet. Nach *Zak* ist die Thrombokinase eine den Lipoiden nahestehende Substanz. Das Thrombogen entsteht in den Blutplättchen. In grundlegender Weise zeigte *Ernst Freund*, daß die Bildung des Thrombins neben Thrombogen und Thrombokinase an die Gegenwart von Kalksalzen gebunden ist. Bei Fehlen des Kalkes kommt es zu keiner Gerinnung, da die Überführung in Fibrin ohne Zuhilfenahme des Thrombins nicht gelingt. Die Gerinnung, welche de norma mehrere Minuten nachdem das Blut den Organismus verlassen hat, erfolgt, kann verzögert oder

beschleunigt werden. Dabei handelt es sich im wesentlichen immer um einen Prozeß, der das Fibrin betrifft. Die Gerinnung kann durch mehrere Momente verzögert werden: durch Kälte, durch Zusatz von Peptonlösung oder Hirudin oder Calciumoxalat.

Während der Gerinnungsvorgang von vielen Autoren als ein rein chemischer Prozeß gedeutet wird, scheint das Problem heute immer mehr nach der physikalisch-chemischen Seite verschoben zu sein. Es konnte gezeigt werden, daß nicht lediglich das Verlassen des Blutes aus dem Organismus die Gerinnung bedingt, sondern daß für diesen Prozeß der Gefäßwand integrierende Bedeutung zukommt. Während in einem geschlossenen Gefäßsystem unter normalen Verhältnissen niemals Gerinnung eintritt, wird diese bei Änderung der Grenzflächen sofort beobachtet. Wird Blut in Paraffin, Öl oder Vaselin aufgefangen, so bleibt es viele Stunden flüssig. Wird Blut mit einem eingefetteten Glasstab geschlagen, so gerinnt es nicht. Nach *Iscovesco* soll dabei der elektrischen Ladung der Gefäßwand für die Fibringerinnung eine wichtige Rolle zufallen. Er sieht die Ursache dafür, daß das Blut in einem paraffinierten Gefäß nicht gerinnt, in der negativen Ladung des Paraffins. Nach *Iscovesco* stellt das Fibrin einen Komplex vor, der durch das Zusammentreten aller elektropositiven Globuline des Blutes mit einem Teil der negativen erfolgt.

Andrerseits wird das Problem der Gerinnung als ein Phänomen angesprochen, das den Gesetzen der Oberflächenwirkung untersteht. Inwiefern der Oberflächenwirkung für diese Frage entscheidende Bedeutung zufällt, zeigt am sinnfälligsten der durch *Nolf* aufgestellte Versuch: In wässerige Lösung eines Niederschlages von Calciumoxalat wird Plasma eines peptonisierten Hundes hinzugefügt. Es erfolgt keine Gerinnung. In einem zweiten Versuch wird der Niederschlag des oxalsauren Kalkes in gleicher Menge und Konzentration im Plasma selbst erzeugt, wobei der oxalsaure Kalk nicht wie in der wässerigen Lösung ausfällt, sondern das Plasma den Kalk in feinster Verteilung suspendiert. Erst nach einiger Zeit tritt Fibrinbildung ein. *Nolf* schließt hieraus, daß in diesem Versuch der oxalsaure Kalk eine unendlich größere Oberfläche bildet. *Nolf* hält zum Zustandekommen der Gerinnung an dem Bestehen dreier Körper fest: Fibrinogen, Thrombogen und Thrombokinase. Er untersuchte diese drei Prinzipien auf ihre Gerinnbarkeit. Da das Plasma ein kolloidales System darstellt, so wird es sich auch beim Vorgang der Gerinnung, d. h. bei der Bildung des Thrombins, im letzten Grund um ein kolloidchemisches Problem, vielleicht um einen Prozeß der Fällung handeln. Von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet, wird die Calciumwirkung beim Gerinnungsvorgang noch eine höhere Bedeutung gewinnen, da wir sie leichter einer Erklärung zuführen können. Da der Lösungs-

zustand kolloidaler Stoffe durch Ionenbildung beeinflußt wird, wäre die Einwirkung der Calciumionen auf die Thrombinbildung dahin zu deuten, daß aus Thrombogen und aus Thrombokinase eine Zustandsänderung im kolloidalen System erfolgt und Kalk mit dem vorhandenen Fibrinogen ausfällt. Demnach ließe sich der ganze Gerinnungsvorgang nach *Lichtwitz* in vier Reaktionen auflösen: 1. in die durch Calciumionen bedingte Bildung eines neuen Kolloidzustandes, des Thrombins, 2. die Entstehung eines Sols, des Fibrinogens, 3. die Schaffung aktiver Oberflächen durch Bildung der thromboplastischen Substanz und endlich 4. in die durch aktive Oberflächenwirkung bedingte Verfestigung. Nach *Nolf* sollen jene Faktoren, welche die Gerinnung verzögern, wie das Antithrombin oder das Hirudin, als Schutzkolloide wirken. Alle Substanzen, welche die Gerinnung verhindern, konservieren Leukocyten und Blutplättchen. Fibringerinnung stellt einen irreversiblen Vorgang dar, indem das Fibrin sich als ein irreversibles Gel ausscheidet, welches man durch Waschen mit Wasser von den Blutkörperchen trennen, aber auf keinem wie immer gearteten Weg in gelöstes Fibrinogen überführen kann.

Es wurde gesagt, daß die Gerinnung durch Kälte verzögert wird. Hierfür seien die Versuche *A. Schmidts* angeführt; er konnte in Eis die Gerinnung bei Pferdeblut vollkommen aufhalten. Dadurch kann die Verblutung hintangehalten werden. Das Phänomen, daß das Blut in Gefäßen flüssig bleibt, schreibt *E. Brücke* dem Einfluß der intakten Gefäßwand zu, während *Ernst Freund* dasselbe auf das Fehlen der Adhäsion zurückführte.

Es ist klar, daß die Phänomene der Blutgerinnung auch für manche pathologische Fragen Einfluß haben mußten. Die Neigung zur Blutgerinnung ist oftmals im selben Organismus bei den verschiedenen Blutarten verschieden. So erweist sich das Menstrualblut als ungerinnbar, während das Blut des Hämoptoikers schwer gerinnt. Namentlich auf die Frage der Hämophilie mußten die Feststellungen aus der Pathochemie der Gerinnung Bedeutung gewinnen. So fand *Sahli* bei kongenital-familiären Hämophilen Fibrinogen und Kalkgehalt des Blutes normal. In einem Falle war das Blut im Glas, also extravasculär, geronnen, während die Blutung noch fortdauerte. Dieser Fall ist sehr instruktiv, weil er zeigt, daß die Gerinnungszeiten, die man außerhalb des Organismus mißt, sich nicht auf die Vorgänge im Körper übertragen lassen. *Morawitz* und *Lossen* zeigten, daß im Serum von Hämophilikern nur sehr wenig Thrombokinase und kein Thrombin nachweisbar ist. Gerinnungshemmende Substanzen sollen im Blute des Hämophilikers fehlen, dagegen fand *Nolf* reichlich thromboplastische Substanz, auf welche aber das Blut des Hämophilikers weniger leicht mit Gerinnung reagiert. *Sahli* definiert die Hämophilie als eine zelluläre Anomalie, welche

die Blutzellen und die Gefäßendothelien betrifft, ohne sich aber über das chemische und physikalische Geschehen in seiner Definition näher einzulassen. *Von der Velden* deutet den Vorgang so, daß bei der Blutung Flüssigkeit aus den Geweben in die Gefäße strömt und Thrombokinase mitbringt. Auf demselben Mechanismus soll die Wirkung der Kochsalzbehandlung und der Gliederabschnürung beruhen, bei der sich eine Zunahme der Gerinnungsfähigkeit nachweisen läßt. Obwohl die Wirkung der Kalksalze, welche ja zur Bildung des Komplexes Thrombogen-Thrombokinase wichtig sind, therapeutisch vielfach versucht wurde, läßt sich ein abschließendes Urteil darüber heute noch nicht fällen. Auch wird die hämostyptische Wirkung der Gelatine oftmals auf ihren hohen Kalkgehalt bezogen. Doch wäre es auch hier möglich, an eine kolloidtherapeutische Wirkung zu denken.

Die Auffassung, das Fibrinogen als aus der Leber stammend anzusehen, mußte der Leber bzw. ihrer Funktion auch nach dieser Richtung erhöhtes Interesse zuführen. Man wollte nun die Verlangsamung der Blutgerinnung, wie sie bei der Phosphorvergiftung, bei der akuten gelben Leberatrophie und Cholämie beobachtet wird, auf eine Störung der Fibrinogenbildung in der Leber beziehen.

II. Serum.

(Wasserstoff-, Hydroxylionenkonzentration. — Viscosität. — Amphoteres Verhalten des Eiweißkörpers. — Bedeutung der Viscosität für Therapie und Pathologie.)

Während das Blutplasma durch seinen Fibrinogengehalt biologische Bedeutung für den Gerinnungsprozeß und dadurch in der Pathologie für alle mit diesem zusammenhängenden Störungen an Bedeutung gewinnt, hat das Serum als Träger der Fermente, Toxine und Antitoxine hohe biologische Aufgaben zu erfüllen. Aber auch nach physikalisch-chemischer Seite hin fällt dem Serum eigene Bedeutung zu. Der Hauptsache nach besteht es aus Eiweißstoffen und führt neben diesen: Elektrolyte (die verschiedenen Mineralsalze) und Nichtelektrolyte (Zucker, Harnstoff und Fett). Das Serum figuriert als Puffer und hat als solcher im wesentlichen die Aufgabe, den Säure- und Alkaligehalt des Organismus durch Eigenregulierung konstant zu halten, demnach also dieWasserstoff- und Hydroxylionenkonzentration im Organismus zu regulieren. Diese Aufgabe erfüllt das Serum durch seine Salze und durch die Eiweißkörper, welche als Schutzstoffe fungieren.

Da jeder Überschuß an Wasserstoff- oder Hydroxylionen den Quellungszustand der Gewebe beeinflußt und durch Säuren oder Laugen bedingte Vergiftungen wegen Störung des

Wasserstoff- und Hydroxylionengleichgewichtes für den Organismus gefährlich werden können, so scheinen all jene Momente, die dem Organismus das Ionengleichgewicht zu erhalten trachten, maßgebende Bedeutung zu erlangen. *L. Michaelis* und *Takahaschi* zeigten, daß Spuren von Natronlauge und bereits eine Wasserstoffionenkonzentration von 1×5^{-5} die roten Blutkörperchen schädigen. Und *Hamburger* und *Hekina* wiesen darauf hin, daß auch die Tätigkeit der Leukocyten von der normalen Wasserstoff- und Hydroxylionenkonzentration abhängt. Die Eiweißkörper vermögen infolge ihres amphoteren Charakters Säuren und Basen zu binden. Zusatz von Alkali und Säuren erhöht die innere Reibung des Albumins. Die Blutkörperchen quellen in nicht neutralen Medien bei all jenen Erscheinungen, bei denen eine Ionisation des Serumeiweißes erfolgt und parallel zu dieser Ionisation eine Quellung der geformten Elemente eintritt. Das Blut weist in diesem Zustand eine höhere Viscosität auf. *Pauli* und *Handovsky* zeigten, daß die Reibung im Serum bei Gegenwart der Salze annähernd dieselbe ist, wie die einer salzfreien Eiweißlösung. Dabei sollen die Serumkolloide den Zweck verfolgen, schwerlösliche Stoffe in Lösung zu halten. Die Tagesschwankungen der Blutviscosität betragen etwa 12%. Bei verschiedenen Individuen, gelegentlich auch bei Beobachtungen am gleichen Individuum, zeigten sich Werte bis zu 30 bis 40% des Gesamtbetrages. Werden dem Blut Säuren aus dem Stoffwechsel zugeführt, so beteiligt sich das Eiweiß in erster Linie an der Bindung der Wasserstoffionen. Es bildet sich aus dem Neutraleiweiß das ionisierte Eiweiß, welches bei der Viscositätsmessung des Serums in Erscheinung tritt. *Hamburger* zeigte, daß bereits durch Kohlensäure Ionen- und Wasserverschiebungen zwischen Blutkörpercheninhalt und Serum vor sich gehen. Beim Venöswerden findet eine Quellung, beim Wiederarteriellwerden eine Entquellung der roten Blutkörperchen statt. Die Erhaltung einer mittleren Serumviscosität hat therapeutische Wichtigkeit insofern, als man bemüht ist, diese Momente zu berücksichtigen, um dadurch bei Infusionen das Verbleiben der injizierten Flüssigkeit zu verlängern. Grundlegend sind die Untersuchungen von *A. Pukliase.* Ein Kolloidzusatz von Gelatine oder Gummi arabicum zur Infusionsflüssigkeit bewirkt, daß die injizierte Flüssigkeit erheblich länger in der Blutbahn verbleibt, daß bei starkem Kolloidzusatz sogar noch ein weiteres Einströmen von Flüssigkeit ins Blut erfolgt, wobei Lymphbildung und Harnsekretion sich merklich verringern. *Cohnheim* rät, nach schweren Blutverlusten viscöse Infusionen zu verwenden. Der Normalwert der Blutviscosität ist zwischen $\rho = 4{\cdot}0$ und $\rho = 5{\cdot}5$ gelegen. Unter pathologischen Verhältnissen kann diese Viscosität bedeutende Schwankungen aufweisen. So können bei schweren Anämien Werte bis zu 1·71, bei schweren Polycythämien

solche bis 24·4 beobachtet werden. Wichtig ist die Bedeutung der Viscosität für die funktionelle Belastung des Herzens. Ursachen für Viscositätsänderungen im Blute sind gelegen: 1. in der Nahrung (lange anhaltende, lactovegetabile Ernährung erniedrigt die Viscosität); 2. Muskelarbeit (schwere Arbeit, namentlich starkes Schwitzen, führen zu einer Erhöhung der Viscosität); 3. der Kohlensäuregehalt des Blutes (Kohlensäureanreicherung bedingt starke Viscositätsvermehrung); 4. die Blutkörperchenzahl (bei verminderter Zahl der Blutkörperchen erniedrigt sich, bei Vermehrung derselben erhöht sich die Viscosität); 5. Niereninsuffizienz (durch Stoffretentionen treten oft geringe Viscositätserhöhungen ein); 6. das Verhältnis der Leukocyten (bei Hyperleukocytose tritt eine Erhöhung der Viscosität ein).

Der Aderlaß vermag die Viscosität am raschesten zu erniedrigen, und es scheint mir, als käme nach dieser Richtung hin in vielen Fällen die Bedeutung der Aderlaßtherapie zu liegen. Intravenöse Kochsalzinfusionen können ebenso wie Jodsalze die Blutviscosität herabsetzen.

Alle Momente, welche die Viscosität in der Lösung erhöhen, führen gleichzeitig zu einer Herabsetzung der Grenzspannung ihrer Oberfläche. Unter Oberflächenspannung haben wir das Bestreben jeder Flüssigkeit zu verstehen, ihre freie Oberfläche auf das Minimum zu reduzieren. Der auf die Oberfläche wirkende Zug wird Oberflächenspannung genannt. *Pauli* und *Handovsky* haben die Viscositätsänderungen, welche bei Beeinflussung des Serums durch Wasserstoff- und Hydroxylionen beobachtet werden mit den Oberflächenspannungswerten nach *Buglia* verglichen und konnten eine Gegenläufigkeit derselben erkennen. Das Blutserum verfügt über einen, wie wir oben auseinandergesetzt haben, Regulationsmechanismus, mit welchem die Reaktion desselben, d. h. das Problem seiner Alkalescenz, innigst verknüpft zu sein scheint. Unter der sauren Reaktion verstehen wir das Abspalten der Wasserstoffionen eines in Wasser gebrachten Körpers. Dies führt zur Besprechung der Blutalkalität bzw. der Acidose.

III. Acidose.

(Reaktion, Alkalescenz.)

Den Zustand der Acidose kennen wir aus der Pathologie, und es zeigte sich, daß im Fall einer solchen die Wasserstoffzahlen niemals solche Schwankungen zeigen, welche berechtigten, von einem Sauerwerden der Blutreaktion zu sprechen.

Für diese Frage sind die Versuche *Szillys* von großem Interesse: Er ließ bei Hunden und Kaninchen verdünnte Säurelösungen langsam ins Blut fließen, ohne dadurch während des

Lebens eine saure Blutreaktion zu erreichen. Und wenn man bei Diabetes von einer Acidose spricht, so hat dies eigentlich mit einer sauren Reaktion des Blutes nichts zu tun. Diese Konstanz der Wasserstoff- und Hydroxylionen wird in weitgehendstem Maße im menschlichen Serum durch die Kohlensäure reguliert, indem sie im Augenblick als andere Säuren ins Blut gelangen, in entsprechender Menge aus demselben durch die Lungen entfernt wird. Wesentliche Feststellungen über diese Frage verdanken wir den Untersuchungen von *Hasselbalch*, der zeigen konnte, daß gerade durch Entfernung der Kohlensäure die normale Wasserstoffionenzahl jedesmal erreicht wird. Bei der diabetischen Acidose kann mitunter diese regulatorische Verringerung des Kohlensäuregehaltes im Blut recht beträchtliche Grade erreichen, wie Arbeiten von *Porges*, *Leimdörfer* und *Marcovici* zeigen. Um die der klinischen Acidose zugrunde liegenden Blutveränderungen zu fassen, stehen uns drei Methoden zur Verfügung: 1. die Gaskettenmessung des Blutes unter künstlicher Einführung eines bestimmten Kohlensäuregehaltes; 2. die Gaskettenmessung des Blutes nach künstlicher Evakuierung der Kohlensäure nach *Höber*; 3. die tonometrische Bestimmung der Aufnahmefähigkeit des Blutes für Kohlensäure nach *Morawitz* und *Walker*.

L. Michaelis konnte zeigen, daß überall im Stoffwechsel die Wasserstoffionen im Gewebe gegenüber denen im Blute einen höheren Stand aufweisen. Dieser Blutregulationsmechanismus des Serums wird durch die Funktion der Niere und der Lunge ermöglicht, und zwar greift die Niere hauptsächlich durch Ammoniakausscheidung und mit Hilfe der Phosphate regulierend ein.

So zeigte *Hasselbalch* in sehr exakten Versuchen den vom Stoffwechsel gebildeten Ammoniak als einen physiologischen Regulator der Isoionie des Blutes.

Unter pathologischen Verhältnissen zeigen sich in der Bildung und Ausscheidung von Ammoniak erhebliche Schwankungen. Dem Ammoniak fallen für den Organismus im wesentlichen zwei Aufgaben zu: Einmal dient er zum Aufbau von Harnstoff und verläßt als solcher den Körper, das andere Mal dient er zur Neutralisation der Säuren im Organismus. Es ist nicht richtig, daß der Ausscheidungsfaktor des Ammoniaks von einer reichlicheren Entstehung desselben im Organismus abhängig ist. Ammoniak ist vielmehr als ein Säureindikator anzusehen, dem die Aufgabe zufällt, einer Säurevergiftung im Organismus entgegenzuwirken. So fand *Walter* beim Hund nach Zufuhr von Salzsäure drei Viertel derselben im Harn durch Ammoniak gedeckt.

Nach Mineralsäurevergiftung konnten am Menschen oftmals durch intravenöse Zufuhr von Natriumcarbonat die schwersten Krankheitserscheinungen weggeschafft werden. Vermehrung von Ammoniak im Harn läßt also auf eine erhöhte Säurebildung

schließen. Eine solche wird sich daher sowohl in all den Zuständen von Hunger und Unterernährung finden als auch in den Fällen, wo abnorme Mengen organischer Säuren entstehen, wie bei Diabetes oder bei Phosphorvergiftung. Nach *Kraus* besteht in den Geweben überall die Tendenz zur Entstehung von sauren Produkten (Kohlensäure, Carbaminsäure und anderen Substanzen). *Naunyn* bezeichnet als Acidosis den der Bildung von β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure zugrunde liegenden Zustand. Während die Milchsäure verhältnismäßig selten im Harn auftritt — sie wurde bei Phosphorvergiftung, akuter gelber Leberatrophie und schweren Anämien beobachtet —, so knüpft sich das größte Interesse an die β-Oxybuttersäure, da dieselbe bei Stoffwechselstörungen häufig und dabei in erheblicher Menge auftritt. β-Oxybuttersäure ist möglicherweise ein normales Zwischenprodukt im Stoffwechsel der Fette und Eiweißkörper, jedenfalls tritt sie mit Acetessigsäure und Aceton bei zahlreichen Störungen auf. Als Muttersubstanz für β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure kommen Eiweißkörper und Fette in Betracht. Nach *Krehl* soll als Quelle der Acetonkörper das Fett im Vordergrund stehen.

Wenngleich französische Forscher dem Auftreten von Aminosäuren große Bedeutung im Sinne einer Giftwirkung zuschreiben, so muß doch eine Giftwirkung des Acetons im Organismus angenommen werden. Das Auftreten von Säuren im Stoffwechsel, wie wir es unter anderem bei Diabetes beobachten, bedeutet eine beträchtliche Störung der Vorgänge im intermediären Stoffwechsel. Dabei gehen Säurevergiftung und Alkalientziehung Hand in Hand, während andrerseits die durch Säurevergiftung bedingten Erscheinungen durch Alkalidarreichung zum Schwinden gebracht werden können. *Walter* beschrieb am Tier die Erscheinungen der Säurevergiftung, welche sich im wesentlichen mit den am Menschen nach Mineralsäurevergiftung beobachteten decken.

Die neueren Untersuchungen beschäftigen sich vorwiegend mit der Kohlensäurespannung im Blut und in der Alveolarluft und konnten feststellen, daß dieselbe immer dann herabgesetzt ist, wenn große Mengen von Säuren ausgeschieden werden. Dabei wahrt das Blut seine Ionenacidität und bleibt auch bei der diabetischen Acidosis normal (*Höber*). Nach *Stadelmann* beruht das diabetische Koma auf einer durch Alkalimangel bedingten Säurevergiftung. Diese *Stadelmann*sche Vorstellung scheint zurecht zu bestehen, nur könnte man im Hinblick auf die große Variabilität des urämischen Zustandes auch das diabetische Koma als einen nicht völlig einheitlichen Vorgang auffassen. Beobachtungen, welche sagen, daß Alkalidarreichung im diabetischen Koma nicht den gewünschten Erfolg zeitigen, wären dahin zu erledigen, daß diese Einwände den praktisch vorliegenden Verhält-

nissen nicht im weitesten Ausmaße gerecht werden, insofern als durch die Alkalidarreichung wahrscheinlich rein technisch die Wegschaffung dieser abnormen Säuremengen unmöglich wird; wir sehen auch in diesen Fällen, wie beim urämischen Koma, von der Aderlaßtherapie Erfolge, weil wir auf grobmechanischem Wege den Organismus entlasten.

Eine verminderte Alkalescenz beweist die Anwesenheit abnorm saurer Produkte; es handelt sich dabei gewöhnlich um die Salze organischer Säuren, welche in stark erhöhter Menge im Blute kreisen. Wir beobachten eine Alkalescenz im Fieber, bei Anämie und bei toxischen Zuständen; die exzessivsten Änderungen im Spätstadium von Diabetes (*Magnus-Levy*). Die Verdauung nimmt Einfluß auf die Alkalescenz, und zwar zeigt sich bei normalen Individuen eine Periode mit Zunahme der Alkalescenz des Blutes und Abnahme der Acidität des Harns und eine zweite Periode mit Abnahme der Alkalescenz des Blutes und Zunahme der Acidität des Harns. Bei Anachlorhydrie verhält sich der Befund umgekehrt, bei Hyperchlorhydrie ist auch im Hunger die Alkalescenz des Blutes erhöht. Nach *Greco* zeigt das Blut bereits zehn Minuten nach Einfuhr von Alkali in den Magen eine Erhöhung der Alkalescenz. *Fodor* wies auf die Beziehung von Alkalescenz zu Infektionsprozessen hin. Die baktericide Wirkung des Blutserums auf Anthrax, die Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen Milzbrand kann durch subcutan oder per os verabreichtes Alkali erhöht werden. *Riegler* beobachtete Abfall der Alkalescenz bei Infektionen und eine Erhöhung derselben bei Antitoxinwirkung. Dreierlei Wege stehen zur Verfügung, um Salz- und Eiweißalkalescenz getrennt zu bestimmen: 1. Titration des Dialysierwassers nach *Hamburger*; 2. Titration des Filtrates nach Fällung mit Ammonsulfat nach *Salkowski*; 3. Titration des Filtrates nach Zusatz von Chlorbarium nach *Labbé*. *Rzentkowski* hat die umfassendsten Bestimmungen gemacht und gibt folgende Daten an: Normal für 100 cm^3 387 *mg* Natriumhydroxyd, Mineralalkali roter Blutkörperchen 99 *mg* Na OH, Eiweißalkali roter Blutkörperchen 218 *mg* Na OH, Mineralalkaliplasma 59 *mg* Na OH, Eiweißalkaliplasma 11 *mg* Na OH. Die Eiweißalkalescenz der roten Blutkörperchen nimmt bei Infektionskrankheiten ab und auch bei Urämie ist das Eiweißsäurebindungsvermögen gering.

IV. Ionenwirkung.

(Hämolyse.)

All das, was für die Wasserstoff- und Hydroxylionenkonzentrationen gilt, bezieht sich in gewissem Sinne auch auf die übrigen, im Serum vorhandenen Ionen. Die roten Blutkörperchen werden von einer Hülle umschlossen, welche für Wasser und fettlösliche

Substanzen und in gewissem Grade auch für Kationen und Anionen von im Organismus vorkommenden Salzen durchlässig wird.

Verhalten der Blutkörperchen. Die Erythrocyten erhalten ihr Volumen nur insolange, als das Ionengleichgewicht nicht gestört wird. In eine Kochsalzlösung gebracht, behalten die Blutkörperchen ihr Volumen, sobald die Lösung isoton ist. Isotone Lösungen sind Lösungen, die eine gleiche Molekularkonzentration haben wie das Blut. In hypertonischen Lösungen schrumpfen die Blutkörperchen, weil sie zur Herstellung des Gleichgewichtszustandes, also der Isotonie, Wasser abgeben müssen. In hypotonische Lösungen gebracht quellen die Blutkörperchen; diese Quellung kann zum Platzen derselben führen, wobei Hämoglobin in die Lösung übergeht. Diesen Vorgang der Auflösung der roten Blutkörperchen heißen wir Hämolyse.

Hämolyse. Das rote Blutkörperchen setzt sich aus dem Farbstoff, dem Hämoglobin, und aus dem Stroma zusammen. Das Stroma besteht aus Lecythin, Cholesterin, Nucleoalbumin und Globulin; das Hämoglobin aus Globulin und Urochromogen. Die roten Blutkörperchen, sofern sie außerhalb des Körpers sind, können durch die verschiedensten Einflüsse zur Auflösung gebracht werden (osmotische Druckänderungen, Alkohol, Äther und Giftwirkungen). Die Hämolyse kann auch durch Gefrieren und Wiederauftauen bewirkt werden. Aus dieser Tatsache kann auf die Existenz von Hüllen geschlossen werden, welche auf mechanischem Wege zum Platzen gebracht, das Hämoglobin austreten lassen. Demnach müssen all jene Momente, welche die Lipoidmembran der roten Blutkörperchen zerstören, zur Hämolyse führen. Die Schädigung dieser Membran kann daher auf mehrfache Weise erfolgen: 1. durch thermische Einflüsse; 2. durch chemische Einflüsse und 3. durch toxische.

Nach *Martin H. Fischer* kann die Hämolyse unter zwei Erscheinungsformen auftreten: 1. unter Quellung der Blutkörperchen in Wasser, Säuren und Alkalien; 2. ohne Quellung durch Einfluß von Alkohol, Saponin und verschiedener Hämolysine. Dabei stellen die Zunahme des Blutkörperchenvolums und der Hämoglobinaustritt zwei prinzipiell voneinander verschiedene Erscheinungen dar. *Martin H. Fischer* faßt das ganze Problem der Hämolyse als ein Eiweißproblem auf und sieht das Hämoglobin als hydrophobes Kolloid an, welches von den übrigen Eiweißbestandteilen des Blutkörpers adsorbiert wird. Nach ihm müssen all jene Faktoren, welche Zustandsänderungen der Eiweißkörper bewirken, indirekt auf hämolytische Vorgänge Einfluß nehmen. *Höber* brachte Blutkörperchen in Neutralsalzlösungen, welche untereinander gleichen osmotischen Druck hatten, aber in Beziehung zu den Blutkörperchen hypotonisch waren. Es trat Hämoglobin

aus, und zwar konnte *Höber* infolge der benutzten Salze nach verschiedener Zeit den Eintritt der Hämolyse beobachten.

Die Hämolyse ist für die Lehre der Immunität von besonderer Bedeutung und zeitigte Resultate, die auch für die Klinik prinzipielle Wichtigkeit erlangt haben. In diesem Zusammenhang sei bloß auf die Arbeitsrichtung *Paul Ehrlichs* und seiner Schule und schließlich auf die Komplementbindungsreaktion nach *Wassermann* verwiesen.

Zerfall und Regeneration der roten Blutkörperchen. *Quincke* zeigte, daß im Organismus die roten Blutkörperchen ebenfalls nur eine gewisse Zeit zu leben fähig sind, um nach Ablauf derselben (30 Tage) zugrunde zu gehen. Diesen Zerfallsprozeß folgt unaufhörlich eine Regeneration. Zwischen diesen beiden Phasen muß nun ein regulativer Zusammenhang angenommen werden. *Morawitz* hat festgestellt, daß junge Blutkörperchen einen größeren Sauerstoffverbrauch haben, und *Handovsky* konnte zeigen, daß die jungen Erythrocyten Saponin gegenüber resistenter sind als alte. *Bürger* hat festgestellt, daß die Zahl der Blutkörperchen eine konstante ist. *Lichtwitz* zieht daraus den Schluß, daß dem Blutzerfall parallel eine Blutneubildung gehen müsse, und zwar meint *Lichtwitz*, daß durch den Untergang Erythrocyten frei werden, welche die blutbildenden Organe zu einer erhöhten Tätigkeit anregen. *Iscovesco* konnte aus roten Blutkörperchen ein Lipoid darstellen, welches im Tierexperiment auf die Erythropoese günstigen Einfluß nimmt. *Schaumann* beschreibt ein Ansteigen des Hämoglobinwertes von 36 auf 100% bei Botriocephalusanämie nach erfolgter Wurmabtreibung. *Gerhart* berichtet über eine Vermehrung von 50 auf 98% innerhalb von 18 Tagen im Anschluß an eine Nitrobenzolvergiftung. Auf die Blutbildung soll der Mangel an Sauerstoff eine anregende Wirkung ausüben. Hierfür sprechen die Beobachtungen im Hochgebirge, bei Fliegern und bei Gebrauch der Lungensaugmaske. Im gleichen Sinne aber wären auch die Beobachtungen bei pathologischen Verhältnissen, wie bei chronischer Herzinsuffizienz, zu deuten.

V. Hämoglobin.

(Hämosiderosis. — Blutregeneration. — Anämie.)

Aus dem Hämoglobin bildet sich durch Oxydation das Methämoglobin, welches im Prinzip als schwer oder irreversibel zu betrachten ist. Entsprechend dem Hämochromogen im Hämoglobin führt das Methämoglobin Hämatin. Die Umwandlung des Blutfarbstoffes kann durch Vergiftungen bedingt werden. Diesbezüglich sind namentlich das Anilin und dessen Derivate zu nennen. *Heubner* zeigte 1913, daß reduzierende Stoffe, wie Phenolderivate,

nur bei Gegenwart von Sauerstoff wirken, und zwar daß aus dem Hydrochinon Chinon entsteht, welches das Hämoglobin zum Methämoglobin oxydiert und selbst wieder zu Hydrochinon reduziert wird. Diese Reduktionsvorgänge, welche aus dem dreiwertigen Eisen, also seiner Ferriform, den Ferrozustand machen, sind deshalb besonders interessant, weil wir nach *Heubner* mit unserer Nahrung hauptsächlich Ferriverbindungen aufnehmen, im Hämoglobinmolekül aber Ferroeisen haben (zitiert nach *Lichtwitz*: Klinische Chemie). *Schmidt* heilte anämische Mäuse mit Ferum oxydatum saccharatum. *v. Virchow* beschrieb Hämatoidin. Es ist ein eisenfreier, kristallisierender Farbstoff, der sich in alten Blutergüssen, Cystenflüssigkeiten und hämorrhagischen Infarkten findet. Es soll dem Bilirubin verwandt sein. Das Hämatoidin soll die letzte Phase des Blutabbaues darstellen. Besonderes Interesse verdient eine Form der Hämosiderosis, die Hämachromatose, welche einen von *Recklinghausen* beschriebenen Zustand darstellt, bei dem sich eisenhaltiges Pigment in reicher Menge innerhalb der Drüsenzellen, eisenfreier Farbstoff in den glatten Muskelfasern des Magendarmkanals, der Blutgefäße und des Urogenitaltraktes finden.

Blutuntergang und Blutregeneration beanspruchen in der Klinik unser besonderes Interesse. Es wird angenommen, daß die roten Blutkörperchen in den Epithelien der Milz, in den Blutlymphdrüsen und im Knochenmark zerfallen. Die Störung in dem Mechanismus, der Untergang und Neubildung reguliert, kann verschiedenartigen Sitz haben. Einmal kann dieselbe in der Milz liegen. Dafür sprechen Beobachtungen, die beim Menschen nach Milzexstirpation eine vorübergehende Zunahme von roten Blutkörperchen und von Hämoglobin ergeben. Eine Einwirkung der Milz auf das Knochenmark und auf die Blutbildung scheint zu bestehen. Nach *Frank* müßte den Venensinusendothelien und den Retikuloendothelien der Milz eine inkretorische Tätigkeit zukommen; bei dieser werden Stoffe produziert, welche auf die Blutbildung im Knochenmark hemmend einzuwirken scheinen. Untersuchungen von *Pars*, *Austin* und *Krumbhaar* ergaben bei Hunden nach Milzexstirpation eine Erhöhung der Resistenz der Erythrocyten gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen und hämolytischen Seren.

All diese Fragen sind für die Pathogenese der Anämie von Bedeutung. Die Anämie kann durch mehrere Umstände bedingt sein: 1. durch Blutverlust; 2. durch gesteigerten Blutuntergang; 3. durch langsame Blutregeneration; 4. durch Zusammenwirken all dieser Momente. Experimentelle Pathologie und Pharmakologie lehrten uns Giftstoffe kennen, welche am Tier schwere Anämien hervorrufen und auch am Menschen entsprechende Krankheitsbilder verursachen. Vielleicht kommen den von Mikroorganismen

produzierten Giften ähnliche Wirkungen zu. Für die perniziöse Anämie werden im allgemeinen Darmgifte mit hämolysierender Wirkung supponiert. *Grawitz*, einer der Hauptvertreter der Theorie des enterogenen Ursprunges schwerer Anämien, konnte in einigen Fällen durch Magendarmspülungen Besserung und Heilung erzielen. *Lichtwitz* konnte perniziöse Anämie durch Anwendung von Blutkohle heilen. In jüngster Zeit studierte *Seyderhelm* die perniziöse Anämie der Pferde und fand das Blutbild mit dem bei der *Biermer*schen Anämie des Menschen völlig übereinstimmend.

Bedeutung gewinnt auch für die Frage der chemischen Genese der Anämie der Ölsäurecholesterinester auf Grund der Versuche von *Talquist* und *Faust*.

Joanowics und *E. P. Pick* beobachteten, daß Toluolendiamin in vitro keine hämolytische Wirkung entfaltet, daß sich aber bei Tieren, welche mit demselben anämisiert wurden, in der Leber eine Substanz nachweisen läßt, welche blutlösend wirkt und in ihrem Wesen aus Ölsäure besteht. Diese Substanz fand sich bis auf das Fünfzigfache vermehrt. Dieses Moment verdient in der Pathologie besonderes Interesse darum, weil die Ölsäure und die ungesättigten Fettsäuren im Organismus vorkommen und blutlösend wirkende Stoffe repräsentieren. Und so müssen alle Momente, welche das Auftreten und das Bestehen derartiger Verbindungen begünstigen, auch für die Blutschädigung von Bedeutung werden.

Lüttge und *Feis* fanden hämolytisch wirkende Substanzen in Darmbakterien und konnten durch Alkohol und Äther dieselben aus Typhus, Paratyphus und Coli extrahieren.

VI. Osmotische Konzentration und Elektrolytgleichgewicht.

(Isoionie, Isotonie, Isothermie des Serums. Elektrische Leitfähigkeit. Ionenwirkung. Ionenantagonismus.)

Die osmotische Konzentration des Blutes wird am Blutgefrierpunkt des Serums gemessen. Unter derselben wird die Konzentration der im Serum vorhandenen Ionen verstanden. Die Salzwirkung beruht auf ihrer Eigenschaft, in wässeriger Lösung Ionen zu bilden. Alle Ionen üben einen Druck aus, den wir osmotischen Druck nennen. Soll ein bestimmtes Zellvolumen erhalten sein, so muß der osmotische Druck konstant bleiben. Die Ionen, die sich ständig im Serum finden, halten sich das Gleichgewicht. Jedes einzelne erreicht analog der Wasserstoff- und Hydroxylionenkonzentrationen eine konstante Höhe. Mit einer eigentümlichen Zähigkeit wird an der Konstanz dieses Ionengleichgewichtes festgehalten. Wir sind berechtigt, von einem Elektrolytgleichgewicht des Serums wie auch von einem Antagonismus dieser Elektrolyte zueinander zu sprechen.

Das Serum ist charakterisiert vor allem durch die Isoionie, worunter wir die konstante Einhaltung eines bestimmten Ionenbestandes zu verstehen haben, ferner durch die Isotonie, unter welcher wir das Bestreben des Blutes verstehen, den osmotischen Druck, wie er dem menschlichen Serum entspricht, auf gleicher Höhe konstant zu erhalten. Schließlich wäre noch die Isothermie als das Bestreben des Blutes, Temperatur konstant zu erhalten, zu nennen (*Schade*).

Während das Protoplasma ein kolloidales System darstellt, welches sich im normalen Zustand im Gleichgewicht hält, so findet bei Störung der Isoionie eine Verschiebung dieses Gleichgewichtszustandes statt. Dabei tritt oftmals ein Ionenantagonismus kraß in Erscheinung. Gesetzmäßige Veränderungen, wie beispielsweise die Verminderung der Chloride im Fieber, sind bisher relativ wenig studiert.

Will man die im Serum vorhandenen Ionen feststellen, so bedient man sich vor allem der elektrischen Leitfähigkeitsmessung. Die elektrische Leitfähigkeit in einer Flüssigkeit ist von den in derselben gelösten Ionen abhängig, und zwar steigt und sinkt in der Lösung die Größe der elektrischen Leitfähigkeit proportional der Zahl der enthaltenen Ionen. Nach *Viola* wurde für die spezifische Leitfähigkeit des menschlichen Serums bei 25° C gemessen, angegeben: $\lambda\ 25^0 = 106 - 119 \times 10^{-4}$, $\lambda\ 18^0 = 90 - 102 \times 10^{-4}$. Wenn man diese gefundenen Werte mit den Ergebnissen der chemischen Analyse vergleicht, so findet man, daß sich die verschiedenen Ionen voneinander diesbezüglich unterscheiden, indem von der Gesamtleitfähigkeit des Serums etwa 63% auf die Chlornatriumionen, die übrigen 37% vorwiegend auf die Carbonate entfallen. Dabei wäre zu bemerken, daß sich die Leitfähigkeit eines an Kohlensäure reichen Blutes von der eines an Kohlensäure armen Blutes nicht unterscheidet. Scheinbar nimmt die Muskelarbeit auf die Leitfähigkeit Einfluß, und zwar im Sinne einer Erhöhung derselben. Unter den im Serum vorhandenen Ionen besitzen die Wasserstoff- und Hydroxylionen die größte physikalisch-chemische Reaktionsfähigkeit. Demnach werden sie für die Lebensvorgänge im menschlichen Körper von größter Bedeutung sein.

Zur Erkennung der Wasserstoff- und Hydroxylionenkonzentration stehen uns im wesentlichen zwei Wege offen: 1. die Gaskettenmessung nach *Höber*; 2. die Indikatorenmethode nach *Friedenthal*. Umfangreiche Untersuchungen ergaben, daß die Wasserstoffionenkonzentration im Organismus konstant ist, daß die Schwankungen minimale sind und daß der Organismus bemüht ist, diese Konstanz festzuhalten. So finden sich auch die Wasserstoffzahlen bei Acidose niemals so weit erhöht, also von der Norm abweichend, daß man berechtigt wäre, von einer Säuerung des Blutes zu sprechen.

Die anderen Ionenarten des Serums werden am besten mit der Methode der Kompensationsdialyse bestimmt. *Rona* untersuchte das Calcium-, Natrium-, Kalium-, Chlorid-, Phosphat- und Carbonation. Der größte Teil all dieser Substanzen ist nur bis auf einen ganz geringen Teil im Serum frei diffusibel vorhanden. *Gudzent* untersuchte mit dieser Methode die Harnsäure des Serums. Die feste Harnsäure tritt im Serum mit dem Hydroxylion in Relation. Infolge dieser Reaktion tritt eine Übersättigung des Serums mit Urat ein, welches sich bald als Kolloid oder in Form größerer Tropfen abscheidet. Die Kolloidstabilisierung und die Kolloidnaszierung sind nach *Schade* Mittel, welche das Serum befähigen, Substanzen jenseits der eigentlichen Lösefähigkeit zu beherbergen.

Für die Pathologie ist die Isoionie des Natrium-, Kalium- und Calciumions im Serum am meisten geprüft und von wesentlichem Interesse.

Es findet sich nach therapeutischen Kochsalzinfusionen an der Intima der Gefäße und am Muskelfleisch des Herzens nach *Rössle* eine der parenchymatösen Degeneration ähnliche Trübung.

Experimentell konnte sichergestellt werden, daß übergroße Zufuhr von Salz eine für dieselbe charakteristische Steigerung des Stoffwechsels mit einem Sinken des respiratorischen Quotienten setzt und klinisch als Salzfieber und Salzglykosurie in Erscheinung tritt. Während Natrium die Erregbarkeit im Nerven und Muskel steigert, steht das Kalium mit den bei dem Muskelvorgang auftretenden bioelektrischen Strömen im engsten Zusammenhang. Ein erhöhter Kaligehalt wirkt auf die Zelle lähmend.

Calcium ist für eine normale Nerven-, Muskel- und Drüsenfunktion unentbehrlich und wirkt auf das Herz regulierend, im Überschuß auf nervöse Übererregbarkeit dämpfend.

Das Magnesium wirkt auf das Nervensystem narkotisierend und auf die Synapsen lähmend.

Zur harmonischen Funktion des Zellganzen ist eine bestimmte Mischung der im einzelnen giftig wirkenden Ionen erforderlich. So hält das Kalium dem Natrium das Gleichgewicht; das Kalium lähmt den Muskel. Das Calcium hebt die durch Magnesium erzeugte Narkose des Nervensystems auf, beruhigt die durch Natrium erregte Zelle und ist mit seiner tonisierenden Komponente der Antagonist des atonisierenden Kaliums. Die Natronionen drängen die Kolloide in den Solzustand, die Calciumionen in den Gelzustand.

Dieser Ionenantagonismus ist abhängig von der jeweils herrschenden Konzentration und „wirkt teils chemisch, teils physikochemisch und stellt ein Wechselspiel von reversiblen Giftungs- und Entgiftungsphänomenen, Verdrängungsphänomenen, von Auflockerung und Gerbung der den Stoffaustausch regulierenden Plasmahautkolloide dar".

Sollen die Organe normal funktionieren, so müssen die Körperflüssigkeiten, wie Blut und Lymphe, einander äquivalent sein; gleichzeitig sind für eine normale Funktion sowohl Natrium- als auch Chlorionen notwendig. Die jüngsten Forschungen, den Wasserstoffwechsel betreffend, die vorwiegend ihren Ausgang vom Ödemproblem nahmen, zeigten, daß weder die alte Lehre, nach welcher dem Chlorion im Natriumchloridmolekül die maßgebende Bedeutung zukommt, die richtige sei noch auch die zuerst von *L. Meyer* und *S. Cohn* vertretene Anschauung, daß hydropygene und anhydropygene Wirkungen der Salze dem Kation allein zuzuschreiben seien. Vielmehr wissen wir heute, daß nach *Zander* beim Wasseraustausch zwischen Körperflüssigkeit und Gewebe einerseits, Blut und Niere andrerseits dem Chlorion keineswegs eine nebensächliche Rolle zukommt. Die Diurese ist abhängig vom osmotischen Druck und vom Quellungsdruck, demnach also vom Wasser-, Salz- und Serumeiweißgehalt des Blutes, vom Filtrationsdruck und der Strömungsgeschwindigkeit in den Nierengefäßen und endlich nicht zuletzt von der spezifischen Leistung des Nierenparenchyms (Sekretion und Resorption). Vermehrte Wasseraufnahme bedingt Hydrämie, Herabsetzung des Quellungsdruckes der Blutkolloide.

Untersuchungen von *Rost* haben gezeigt, daß dem Natriumchlorid in hypertonischer Konzentration ein den Zellstoffwechsel allgemein anregender Effekt zukommt. *Rost* konnte zeigen, daß Salze in hypertonischer Lösung auf Zerfall und Regeneration von Gewebszellen beschleunigende Wirkung ausüben. *Gottschalk* erzielte im Tierversuche durch Einwirkung hypertonischer (1%iger) Natriumchloridlösung am isolierten Nerven eine Art Arbeitslähmung. Dieselbe erklärt er als Endzustand eines durch Wasserverarmung gesteigerten Stoffwechsels. Das Kalium wirkt durch primäre Lähmung, das Natrium durch eine Steigerung der Erregbarkeit. Das Kalium trägt daher zur Entgiftung des Natriums bei und hält dem Calcium das Gleichgewicht.

Allgemein gilt, daß Kaliionen den Tonus des Herzmuskels herabsetzen und zum diastolischen Stillstand führen, Calciumionen den Herzmuskel tonisieren, seine Systole verstärken, wenn die Ionen dem Natriumchlorid allein zugefügt werden. *Löwy* machte nun folgende Beobachtung: „Kalium bewirkt Kontraktion bei einem durch Calcium tonisierten Herzen.“ *Kolm* und *E. P. Pick* wiesen am isolierten Froschherzen nach, daß kleine Mengen von Kaliumchlorid auf das primäre Reizbildungszentrum im Sinusknoten erregend wirken und auf die tertiäre heterotope Reizbildung im *His*schen Bündel lähmend. Diese Lähmung kann durch Kalksalze behoben werden. Die Fähigkeit des Kaliums nun, in geringer Konzentration die heterotope Reizbildung in den tertiären Ventrikel-

zentren zu unterdrücken, benutzten *Kolm* und *Pick*, um bei Kaltblütern das Kammerflimmern zum Verschwinden zu bringen; dasselbe soll nach *Hering* durch eine Übererregbarkeit dieser Zentren zustande kommen. Das Kalium wirkt auf den Quellungsdruck der Eiweißkörper herabsetzend. *Magnus-Levy* und *Leon Blum* weisen auf die diuretische Wirkung der Kalisalze hin.

Besonders interessant ist der Antagonismus zwischen dem Natrium- und Calciumion. Dieser Antagonismus, der sowohl kolloidchemisch als auch physiologisch bedingt ist, tritt in der Klinik deutlich erkennbar in Erscheinung. Während das Natronion der Träger der temperatursteigernden Wirkung ist, kommt dem Calciumion eine temperaturhemmende Wirkung zu. *M. H. Fischer* konnte zeigen, daß die durch Überschuß von Natronionen hervorgerufene Glykosurie durch Calciumionen gehemmt werden kann. Auch für die Wasserretention im Körper sind Natrium und Calcium einander entgegengesetzt gerichtet. Während die Experimentaluntersuchungen zeigen konnten, daß Calcium exsudationshemmend wirkt, bedingt Natrium Wasserretention im Körper. Alle diese Verhältnisse sind mit Quellungs- und Entquellungsphänomenen, wie wir sie aus der Kolloidchemie der Eiweißkörper her kennen, aufs innigste verknüpft und können auch in ihrer biologischen Bedeutung nur von dieser Seite her betrachtet, ihre Erklärung finden und uns einigermaßen in die tieferen Zusammenhänge eindringen lassen.

Freilich, all die Verhältnisse sind höchst komplizierter Natur, und wenn wir uns auch für berechtigt halten, einige Ergebnisse als gesichert zu betrachten, so dürfen wir nicht vergessen, daß es noch immer nur ganz kleine Ausschnitte bleiben, während das große Ganze in seinem Zusammenspiel letzten Endes uns noch unerklärt bleibt. Und glauben wir durch die Festlegung einer Tatsache ein Problem erfaßt zu haben und bis zur Klarheit vorgedrungen zu sein, so wird uns der nächstweitere Schritt in unserem Erkennen gar bald eines anderen belehren! Am krassesten zeigen ja dies die jüngsten Errungenschaften in der Pharmakologie, das vegetative System betreffend. Wie zwei voneinander getrennte Welten wurden sympathisches und parasympathisches System betrachtet, d. h. es wurde stets so getan, als ob die sympathogenen Reize lediglich den Sympathicus treffen, die vagalen Reize lediglich den Vagus zur Reaktion veranlassen. Nun ist dem nicht so. Und so scheint mit einem Male die so schöne Lehre vom Vagus und Sympathicus auf den Kopf gestellt. Man versucht oft voreilig aus Einzelbeobachtungen zu verallgemeinern. Dies gilt im besonderen für die experimentellen Ergebnisse, die wir dem Tierexperiment verdanken. Es wird nur zu leicht und zu häufig übersehen, daß sich doch letzten Endes die am Tier gewonnenen Resultate nicht schlechterdings auf den

Menschen übertragen lassen werden und vice versa. Der Mensch ist eben kein Frosch, wie *Hirsch* in seiner Therapie der Herz- und Gefäßkrankheiten sagt.

In einem eigenen Kapitel über Quellung und Entquellung werden wir auf diesen Gegenstand noch des Näheren zurückkommen.

Für die Anionen im Serum scheint ein gleicher Zwang zur Erhaltung der Konzentrationskonstanz nicht zu bestehen. *Rona* konnte Chlorid und Phosphat im Serum als normal ionisiert nachweisen. Nach *C. Albu* und *Neuberg* ist unter allen Elektrolytbestandteilen das Chlorid neben der Kohlensäure derjenige im Blut, der unter pathologischen Verhältnissen größten Schwankungen unterworfen ist.

Auf 1000 *g* Blut kommen beim Gesunden Werte von 2·58 bis 2·80 *g* Chlorid. In pathologischen Fällen finden wir ein Herabgehen bis zum Minimum von 1·07 *g* und ein Ansteigen bis maximal 3·842 *g*. Das Phosphat verhält sich dem Chlorid entgegengesetzt, d. h. bei Chlorverarmung des Blutes: ein Ansteigen des Phosphatgehaltes, bei Erhöhung der Chloride: eine Verminderung der Phosphate. Im Verlaufe des Stoffwechsels bilden sich verschiedene Säuren, woraus für das Serum ein andauernder Wechsel der Beladung mit Säureionen resultiert.

Von besonderem Interesse ist neben dem Antagonismus, der zwischen den Kationen besteht, der Anionenantagonismus. Was das Ionengleichgewicht anlangt, so ist ein solches zur Erhaltung des chemischen Gleichgewichtes beispielsweise im Herzen notwendig. Und so führt jede Änderung in den gegenseitigen Verhältnissen der anorganischen Ionen zu schweren Störungen.

Haben wir den Antagonismus zwischen Calcium und Natrium bereits eingehend gewürdigt, so wäre es nur noch nötig, auf die Beziehung von Calcium zum Kalium hinzuweisen. Sie wirken einander entgegengesetzt und kompensieren einander bei gleichzeitiger Gegenwart.

Interessant ist die von *Melzer* und *Auer* entdeckte Gegenwirkung von Calciumsalz und Magnesiumsalz. Eine Magnesiumvergiftung kann durch Zufuhr von Kalk prompt behoben werden. Ein normales Arbeiten, d. h. eine normale Erregbarkeit setzt das richtige Verhältnis der Ionen zueinander voraus. Durch *Jacques Löb* und quantitativ chemisch durch *Süsz* wurde diese gegenseitige Beeinflussung erwiesen.

Der Ionenantagonismus besteht aber auch zwischen Chlor und Brom, wenngleich wir in diesem Falle nicht so sehr von einem Antagonismus als von einer Verdrängung, von Affinitätsschwankungen sprechen werden. So können Bromionen die Chlorionen des Serums in äquivalenter Menge ersetzen. Jene Gewebe,

welche am chlorreichsten sind, haben für Brom das stärkste Speicherungsvermögen. Dabei ist diese Verdrängung eine umkehrbare, indem bei Beginn der Bromdarreichung eine Mehrausscheidung an Natriumchlorid erfolgt, während auf der Höhe der Brommedikation das Brom-Chlorgleichgewicht besteht. Wir müssen sogar die therapeutische Wirksamkeit des Broms aus einer Verdrängung der Chloride erklären, und moderne Autoren wollen die sedative Wirkung nicht dem Brom, sondern dem Mangel an Chlor zuschreiben!

VII. Spezifisches Gewicht, Trockensubstanz, Wassergehalt.

Der Wasserbestand des Körpers ist im allgemeinen als ein recht konstanter zu bezeichnen. Er ist abhängig von der Wasseraufnahme und von der Wasserabgabe. Die erstere setzt sich zusammen aus der Nahrung und aus dem Oxydationswasser, d. i. das bei der Oxydation des Wasserstoffes der Nahrung sich bildende Wasser. Die Ausfuhr des Wassers besorgen Nieren, Lungen und Haut. Die Ausscheidung erfolgt in flüssiger und in gasförmiger Form. Die Ausfuhr wird abhängig sein vom Energieumsatz im Körper, also wieder von all jenen Momenten, welche auf den Energieumsatz Einfluß nehmen. Diese Momente sind vor allem Arbeit bzw. Ruhe, Quantität und Qualität der Nahrungsaufnahme und klimatische Einflüsse (Temperatur, Höhe, Klima). Ebenso wie die Wasserzufuhr vermindert sein kann, wird es auch zu einer reduzierten Wasserausscheidung kommen können. Reduzierte Wasserausfuhr bedingt eine Retention von Wasser im Gewebe.

Auf all diese Fragen hier einzugehen, ist leider nicht möglich, soll ja in diesem Zusammenhang die Pathologie des Wasserhaushaltes nur insofern gebracht werden, als diese für die Verteilung im Blute Bedeutung gewinnt. Es ist weiters klar, daß eigentlich eine jede Störung im Wasserhaushalt zuletzt eine solche im Blute hervorrufen wird.

Für den Wasserstoffwechsel sind neben den Momenten der Ernährung auch konstitutionelle Faktoren von Wichtigkeit. Bei Fettreichtum findet Wasserretention statt. Der Fettstoffwechsel aber ist mit der Konstitution des Individuums aufs innigste verknüpft (Inkretorisches Drüsensystem). Ferner kann die Wasserausscheidung durch die Kombination von Salzen in fördernder oder hemmender Richtung beeinflußt werden. Polyurie und Polydipsie und Schweiße sind die extremsten Mittel, deren sich der Organismus bedient, seinen Wassergehalt zu regulieren. Wasserverarmung des Blutes führt zu einer Konzentrationssteigerung des Plasmas; die Erythrocytenzahl wächst. Es folgt Trockenheit der Haut; die elastische Spannung derselben geht verloren.

Die Wasserverarmung der Gewebe kann für den Organismus nicht belanglos bleiben, vielmehr nimmt sie Einfluß auf den Gesamtstoffwechsel. Hierzu im Gegensatz stehen alle jene krankhaften Verhältnisse, in denen es zu einer Verwässerung, zu einer Ansammlung abnormer Flüssigkeitsmengen im Körper kommt. Diese Flüssigkeitsansammlungen können örtlich oder allgemein sein (Ödem, Hydrops). Damit parallel geht eine Verwässerung des Blutes, welche sich in einer Verminderung des spezifischen Gewichtes, der Konzentration kennzeichnet. (Zitiert nach *V. Noordens* Handbuch der Stoffwechselkrankheiten.)

Wassergehalt, Trockensubstanz und spezifisches Gewicht stehen in einem gegenseitigen, voneinander abhängigen Verhältnis. *Bequerel* und *Rodier* geben für das Blut gesunder Personen folgendeWerte an:

	Männer	Frauen
Wassergehalt	76 bis 80%	77 bis 81%
Trockensubstanz . .	24 „ 20%	23 „ 19%
Spezifisches Gewicht .	1·062 „ 1·058	1·060 „ 1·054

Hammerschlag gibt die gleichen Werte für das spezifische Gewicht an. Schwankungen in demselben sind von der Nahrungsaufnahme abhängig. Wasserentziehung bewirkt eine Konzentrationserhöhung bis um 5%. Kälte und Schweiße steigern sie, mäßige Wärme setzen sie herab. Während der Schlaf und die Ruhe die Konzentration erhöhen, setzt Muskelübung dieselbe herab.

Bei der geschlechtsreifen Frau werden übereinstimmend geringe Blutdichtwerte angegeben. Dieses Verhalten wird mit den menstruellen Blutverlusten in Zusammenhang gebracht. Die durch Menstruation bedingte Eindickung beträgt 1·054 bis 1·057. Wichtig hervorzuheben wäre die Tatsache, daß auch die Verabreichung von Medikamenten auf das spezifische Gewicht nicht ohne Einfluß bleibt. Nach *Grawitz* steigern neben Amylnitrit noch Sublimat, Naphthol, Chrysarobin und Teer das spezifische Gewicht. Nach *Schlesinger* bleiben Einreibungen mit gewöhnlichen Salben ohne Einfluß.

Bedeutend größere Schwankungen der Werte sehen wir unter p a t h o l o g i s c h e n Bedingungen. Eine Zunahme des spezifischen Gewichtes erfolgt hauptsächlichst bei pathologischen Wasserverlusten, wie es *C. Schmidt* für Cholera, *Tappeiner*, *Baraduz* für Verbrennungen zeigten. Die Schwankungen betragen 1·065 bis 1·073. Ferner finden sich Erhöhung des spezifischen Gewichtes bei Stauungszuständen, solange kein Ödem oder eine bestehende Nierenschädigung einer Konzentration entgegenwirkt.

Die Blutdruckschwankungen nehmen direkten Einfluß auf den Wassergehalt des venösen Blutes, und zwar bis zu 25%. Nach *Hess* führt Blutdrucksteigerung zur Wasserarmut im Blut und

Blutdrucksenkung zur Anreicherung von Wasser. So wurde auch das Trockengewicht des Blutes bei Emphysem auf 24·49, bei Trachealstenosen auf 24·8 gesteigert, ebenso bei Kohlenoxydvergiftung durch *Moneri* und *Plessi* erhöht gefunden.

Verminderung des spezifischen Gewichtes findet sich vor allem bei der parenchymatösen Form des Morbus Brightii. Die pathologischen Zustände ergeben starke Schwankungen, namentlich bei Hauterkrankungen, für welche Hyper- und Hypokonzentrationen als mit dem Krankheitszustand im wesentlichen Zusammenhang zu stehen kommen. Dieses Verhalten soll angeblich mit dem schwankenden Gehalt an Chlor in den Urinen von Hautkranken zusammenhängen, worauf *Grosz* hingewiesen hat. Diesen Befunden kann aber heute keinerlei Bedeutung, zumindest nicht in dem seinerzeit von *Grosz* zugesprochenen Sinn, beigemessen werden.

Bei Verschlechterung des Hautprozesses soll Wasser in der Haut retiniert und infolgedessen auch das Kochsalz gesteigert werden. Bei Besserung des Prozesses werden Kochsalz und Wasser abgegeben.

Heute sind wir über den Einfluß der endokrinen Drüsen auf den intermediären Stoffwechsel der Haut informiert und wissen, welche Bedeutung der Schilddrüse für Kochsalz- und Wasserretention bzw. Ausscheidung im Gewebe zukommt. Wir verdanken die Feststellungen vor allem den nach dieser Richtung hin grundlegenden Arbeiten *Eppingers*.

Chlorose zeigt normale oder etwas erhöhte Zahlen bis etwa 0·009 des Trockengehaltes. Bei sonstigen Anämien finden sich Herabsetzung des spezifischen Gewichtes, also Verwässerung des Blutes. Besonders ausgesprochen ist dieses Verhalten bei den sogenannten sekundären Anämien, wie sie durch Carcinom und Tuberkulose bedingt sind. *Lyonet* fand ein Herabgehen von 1·045 bis 1·037. *Grawitz* stellte Versuche an, nach welchen Krankheitsprodukte verschiedene lymphtreibende Wirkung entfalten sollen, wodurch die Blutdichte bei manchen Stadien der Tuberkulose erhöht wird. *Grawitz* stellte Extrakte aus käsigen Massen und aus Tumoren dar. Die Tumorenextrakte wirkten im Sinne einer Verminderung der Blutdichte.

Die Verwässerung des Blutes hängt nach *Stintzing* und *Gumprecht* nicht immer von der Abnahme an Hämoglobin ab, sondern auch von Verhältnissen im Plasma selbst. Die Verhältnisse des Plasmas sind äußerst labiler Natur und von der Verteilung des Wassers zwischen Gewebe und Blut abhängig.

Das gleiche gilt auch für die Dichte des Serums.

Der Wassergehalt des Normalserums beträgt nach *C. Schmidt* zirka 90%, nach *Limbeck* 93%, nach *Birnatzki* steigt der Wasser-

gehalt bei Anämie auf 94·8% und nach *Limbeck* auf 94·9%. Dementsprechend haben wir nach *Hammerschlag* ein Sinken des spezifischen Gewichtes auf 1·018.

Chlorosen ergeben normale Zahlen.

Der Wassergehalt sinkt bei Cholera auf 83%, während er bei Dysenterie und Albuminurie bis auf 94% steigt.

Von besonderem Einfluß auf diese Verhältnisse sind die Bildung von Ödemen, wobei es gleichgültig bleibt, ob die Ödeme infolge von Stauungen oder von Nephritis hervorgerufen sind. In jedem Falle gehen Ödeme mit einer Abnahme der Serumdichte einher. Eine Beobachtung *Hammerschlags* ist nach dieser Richtung höchst interessant. Er sah bei einer hämorrhagischen Nephritis im ödemfreien Stadium das spezifische Gewicht von 1·028 und ein Fallen desselben auf 1·0225 bei Eintritt des Ödems. Ein weiterer Fall, der im ödematösen Stadium 1·025 zeigte, ergab nach Schwinden des Ödems ein spezifisches Gewicht von 1·028.

VIII. Pathologie des Wasserhaushaltes.

Pathologie der Wasserverteilung. Jedem Organ kommt nicht nur ein ganz bestimmter Wassergehalt, sondern auch ein ganz bestimmter Quellungszustand zu. Die unter pathologischen Verhältnissen eintretenden Veränderungen in den Quellungszuständen können lokaler Natur sein, indem einzelne Organe oder Organkomplexe betroffen sind, oder es kann sich um eine Änderung der Quellungsbedingungen im ganzen Organismus handeln, was zu Änderungen im Quellungszustand der einzelnen Organzellen führt. Die lokalen Änderungen können darin bestehen, daß sich die physiologischerweise bildenden Reaktionsprodukte in der Zelle anhäufen oder daß sich pathologische Reaktionsprodukte aus einer Verschiebung der normalen Verhältnisse der Reservestoffe bilden. Die Folgen der Erscheinungen werden sich nach zwei Richtungen hin verschieden gestalten, je nachdem, ob die Organfunktion von der Funktion jeder einzelnen Zelle abhängig ist und Wirkungen durch Summierung all dieser zustande kommen oder ob es sich um einen Organkomplex mit membranöser Struktur handelt, wie es Haut und Schleimhäute darstellen. Die Entstehung pathologischer Stoffwechselprodukte, die Anhäufung physiologischer Reaktionsprodukte sind imstande, eine tiefgehende Änderung im Quellungszustande des Gewebes hervorzurufen. So wissen wir, daß die Ermüdung, die physikochemisch gefaßt, ein Quellungsphänomen darzustellen scheint, in der Bildung von Kohlensäure und Milchsäure ihre letzte Ursache haben dürfte. Aber auch Milieuveränderungen können zu Änderungen im Quellungszustand der Zelle führen, und zwar sowohl jene Substanzen, welche de norma im Organismus vorkommen und

in höherer Konzentration quellungsändernd wirken, wie Kalisalze, Calcium, Kochsalz, Zucker u. a. m. als auch dem Organismus fremde Substanzen, wie Gifte, welche entweder wasserentziehend oder, indem sie in der Zellsubstanz eine Lösung eingehen, quellungssteigernd wirken. Nach *Overton* kommen für die Wasseraufnahme und Wasserabgabe quantitativ eigentlich nur Haut und Muskulatur in Betracht. Dabei ist stets auf den Zusammenhang zwischen den Wasserverhältnissen und Salzverhältnissen zu achten, da es bei geringen Wasserverlusten zu vorübergehender Steigerung im Salzgehalte der Gewebe kommt. Bei länger andauernden Wasserverlusten, die sich allmählich vollziehen, bleibt der Quellungszustand der Muskulatur intakt, da sie vermöge ihrer chemischen Zusammensetzung, vor allem aber infolge der Kaliionen, ein hohes Wasserbindungsvermögen besitzt. Im Augenblick aber, als der Wasserverlust ein bedeutender wird, derart, daß dem übrigen Gewebe irgendwelche Gefahr droht, gibt die Muskelzelle Kalisalze ab und ändert auf diesem Wege ihr Bindungsvermögen für Wasser. Die wesentlichsten Veränderungen im Wasserhaushalt, die uns in der Klinik begegnen, werden durch das Ödem und die Entzündung repräsentiert. Beides, Ödem und Entzündung, sind aber auch die für die allgemeine Pathologie der Dermatosen wichtigsten pathologischen Veränderungen. Es würde zu weit führen, wollte ich hier auf die verschiedenen Theorien, die über das Ödem und die Entzündung bestehen, auch nur in aller Kürze berichten. Ich kann hier daher nur auf jene Punkte eingehen, welche es ermöglichen, das Ödem sowohl als auch die Entzündung, als physikochemische Prinzipien unter der Lupe der Quellung und Entquellung besehen, zu deuten. Eine grundlegende Wandlung nach dieser Richtung hin hat *M. H. Fischer* durch seine Untersuchungen gebracht, durch welche er dem ödematösen Gewebe, als für dieses charakteristisch, eine erhöhte Quellbarkeit zuschreibt. Das für seine Auffassung und Theorie grundlegende Experiment ist folgendes: Bindet er das Hinterbein eines Frosches derart ab, daß darin keine Blutzirkulation mehr statthat und gibt nun das Tier ins Wasser, und zwar so, daß bloß die Beine bedeckt sind, so schwillt das abgebundene Bein an und kann innerhalb von drei Tagen das Doppelte bis Dreifache des ursprünglichen Gewichtes erreichen. Hält man das Tier in ein trockenes Gefäß, so trocknet das Bein vollkommen ein. Schneidet man das abgebundene Bein ab und bringt es ins Wasser, so schwillt es an. *Fischer* schließt daraus, daß es lediglich die Gewebe sind und weder der Blutdruck noch die vermehrte Durchlässigkeit der Gefäßwände, welche unter diesen Bedingungen stärker quellen. In gleicher Weise zeigte *M. H. Fischer* die Ursache der Ödembildung an Kaninchennieren sowie an Leber und Nieren von Schafen. Jeder tote Körper kann, in Wasser gelegt, anschwellen. Die nächste

Frage, die sich *Fischer* zur Beantwortung vorlegte, war, welche Veränderungen im Gewebe die Ödembildung veranlaßt. In Anlehnung an die bereits geschilderten Versuche von *Hofmeister* und nicht zuletzt, gestützt auf die eigenen Untersuchungen *Fischers* über die Quellbarkeit des Fibrins, konnte er nachweisen, daß dieselben Gesetzmäßigkeiten auch die Quellung des Froschmuskels beherrschen.

Eine weitere, für die Pathologie bedeutende Frage war nach der Art der Elektrolyte gerichtet, welche für die veränderte Quellbarkeit der Gewebe verantwortlich zu machen wären. Die diesbezüglichen Daten, welche für unserer Fagestellung von besonderem Interesse sind, entnehme ich der Darstellung *Bechholds*. *Hoppe-Seyler* fand in Ödemflüssigkeit, deren Kohlensäure entfernt ist, Valerian-, Bernstein-, Butter- und Milchsäure. *Strassburg* und *Ewald* konnten zeigen, daß der Kohlensäuregehalt der Ödemflüssigkeiten weit über den des venösen Blutes hinausgeht. *Araki* und *Zillessen* wiesen nach, daß jeder Sauerstoffmangel eine extreme Säureproduktion zur Folge hat. Demnach könne vermehrte Säureproduktion, aus irgendwelchen Gründen bedingt, zu Ödembildung führen. Es ließen sich von diesem Gesichtspunkte aus die Ödeme bei Kreislaufstörungen, Kachexien, schweren Anämien erklären. Beim lebenden Tier kann nur Injektion übergroßer Mengen Wassers oder physiologischer Kochsalzlösung zur Bildung eines Ödems führen, während *Magnus* fand, daß eine in die Blutbahn gespritzte Kochsalzlösung bei einem toten Tiere sogleich Ödem setzt. So verdoppelt ein lebloser Frosch im Wasser sein Gewicht innerhalb von 36 bis 48 Stunden. *M. H. Fischer* konnte aber auch durch Einführung gewisser Gifte (Morphin, Strychnin, Cocain, Arsen und Urannitrat) in den dorsalen Lymphsack von Fröschen Ödeme setzen, die nach Ausscheidung des Giftes wieder verschwanden. Aber nicht nur die Säure, sondern auch das Alkali ist in der Lage, Ödem zu setzen. So erzeugt die subcutane Injektion von 0·1 n-Natronlauge starke Ödembildung. Analog den Gesetzmäßigkeiten, die wir bei der Quellung der Gelatine kennen gelernt haben, konnte *Fischer* durch Zusatz von Neutralsalzen die Quellung vermindern, und zwar in derselben Reihenfolge, in welcher die betreffenden Kationen und Anionen auf Fibrin wirkten. Nichtelektrolyte blieben ohne Einfluß. Als ein solch typisch lokales Ödem spricht *Fischer* das Glaukom an. Er legte exstirpierte Rinderaugen in Wasser, welchem so wenig Säure zugesetzt war, daß man sie durch den Geschmack überhaupt nicht wahrnahm. Die Augen wurden steinhart, gleich wie beim schwersten Glaukom. Andrerseits war es möglich, durch Injektion weniger Tropfen von $^1/_8$- bis $^1/_6$-molekularer, d. i. 4·05- bis 5·41%iger Natriumcitratlösung unter die Conjunctiva, binnen fünf Minuten sowohl beim Glaukom des Menschen, wie bei künstlich glaukomatös gemachten Augen, den Druck auf den Normalwert

und darunter zu bringen. Auch die kleinen Schwellungen bei Insektenstichen betrachtet *Fischer* als lokale Ödeme, hervorgerufen durch ein Tröpfchen der Säure oder einer Substanz, die die normalen Exsudationsvorgänge im Gewebe stören. Im selben Sinne sprechen auch die für diese Fälle prompt zu beobachtenden Wirkungen von Ammoniak. Weiters müssen wir eine Beobachtung *Fischers* als besonders interessant unterstreichen, eine Beobachtung, welche nach *Bechhold* für Erscheinungen bei manchen Hautkrankheiten bedeutsam sein könnte. *Fischer* sah auf Gelatineplatten, auf denen sich Schimmelpilze angesiedelt hatten, im Zentrum jeder Kolonie eine Erhöhung, welche er als Quellung ansprach. „Bedenken wir", sagt *Bechhold*, „daß viele Hautkrankheiten durch echte Pilze, den Schimmelpilzen verwandt, erzeugt werden und sich klinisch durch Schwellung, Knötchen- und Bläschenbildung charakterisieren", ferner hat *Fischer* seine Gedanken auf das Gebiet der Cellularpathologie übertragen und die trübe Schwellung unter demselben Gesichtswinkel studiert. Ebenso wie beim Ödem erklärt sich die Schwellung sowohl im Experiment als auch in der Pathologie aus einer Säureproduktion. Die Trübung geht der Ausfällung von Proteinen, insbesondere der von Casein durch Säuren, parallel. Die physikochemischen Feststellungen mußten auch für die Entzündung an Bedeutung gewinnen. Die gesunde Zelle ist für Blutplasma undurchlässig, während entzündetes Gewebe Plasmabestandteile durchtreten läßt. *A. Ostwald* zeigte, daß die Häufigkeit des Durchtrittes in der umgekehrten Reihenfolge wie die Aussalzbarkeit durch Salze und wie die Viscosität der betreffenden Lösungen vor sich geht. Albumin stärker als Globulin > Pseudoglobulin > Fibrinogen. Je weniger viscös ein Plasmabestandteil ist, desto leichter tritt er durch entzündetes Gewebe. Die normale Zellmembran verhält sich wie ein dichtes Ultrafilter, welches durch den entzündlichen Prozeß durchgehend geworden ist. *Schade* faßt sein Kapitel über die Entzündung in die Worte zusammen: „Überblickt man das physikochemische Bild der Entzündung im ganzen, so werden im Vergleich zur üblichen, rein cellulären Betrachtung die Zusammenhänge der Einzelvorgänge ungleich mannigfacher und tiefer erscheinen. Alles reiht sich dabei dem großen, gemeinsamen Zug, wenn man so will, dem Ziel der Entzündung ein, den die Krankheit verursachenden Gewebsschaden physikalisch und chemisch zur Lösung und dadurch zur Beseitigung zu bringen. Die Entzündung auf ihrem Höhepunkt stellt das Maximum dieser Vorgangsrichtung dar; stärkste physikalische Flüssigkeitsdurchtränkung, stärksten chemischen Abbau zu kleineren, löslicheren Teilen. Daß dabei ‚Nebenwirkungen' der verschiedensten, zum Teil eingreifendsten Art zutage treten, ändert nicht die Hauptrichtung des Ganzen, läßt nur das Bild der Entzündung in seiner Gesamtheit um so mannigfacher erscheinen.

Physikochemische Probleme sind in jeder Wandlung, in jeder Teilphase in Menge gegeben. Besonders beachtenswert aber erscheint, daß die physikalische Chemie dabei Fragestellungen solch weittragender Art in die Diskussion zu geben vermag wie . . . . ."

Wir wollen nun im folgenden versuchen, zu zeigen, inwieweit es möglich wird, durch Heranziehung blutchemischer Methoden von der Norm abwegige Verhältnisse im Chemismus des Blutes und dadurch im Chemismus des Gewebes aufzudecken, welche zu einer geänderten Quellbarkeit der Haut führen, und wir wollen, gestützt auf theoretische Voraussetzungen, den Versuch unternehmen, einzelne Dermatosen, sowohl in ihrer Symptombildung als auch in ihrer Pathogenese, aus diesem Gesichtspunkt heraus einer tieferen Deutung zuzuführen.

IX. Quellung und Entquellung.

(Allgemeine Physikochemie der Quellung und Entquellung. — Einfluß von Elektrolyten und Nichtelektrolyten. — Organismus als kolloidales System. — *E. Přibrams* Arbeit. — Bindegewebe unter dem Einfluß von Quellung und Entquellung. — Die *Schade*schen Vorstellungen. — Die *Eppinger*sche Vorstellung über die Schilddrüsenfunktion in Bezug auf Wasserhaushalt und Ödem.)

Quellung und Entquellung stellen die mächtigsten Faktoren in der Wasserbewegung des menschlichen Organismus dar. Unter Quellung versteht man die Aufnahme von Dispersionsmitteln eines Kolloides. Das Wasser ist der für den Organismus bedeutsamste Stoff. Alle vitalen Prozesse sind an den Wassergehalt des Gewebes geknüpft; vollkommene Wasserfreiheit bedeutet den Zelltod. Da für den Organismus Niere und Haut die Hauptausscheidungsorgane für Wasser darstellen, so werden deren Funktion für den Wasserstoffwechsel von prinzipiell größter Wichtigkeit sein. Daraus erhellt implicite die Bedeutung, die den Wasserverhältnissen für Prozesse an der Haut zukommen dürfte. Es bleibt das dauernde Verdienst *Ernst Přibrams*, vielleicht als Erster auf die Bedeutung von Quellung und Entquellung für physiologische und pathologische Erscheinungen hingewiesen zu haben.

Allgemeine Physikochemie der Quellung und Entquellung. Ich halte mich bei all diesen Ausführungen, deren Zweck es ja ist, ehe wir in der Lage sind, auf die uns hier näher interessierende Problemstellung einzugehen, über die wichtigsten Begriffe aus der Physikochemie zu orientieren, im wesentlichen an die Ausführungen *Bechholds*: „Die Kolloide in der Biologie und Medizin". Quellung bedeutet Wasseraufnahme und führt

zu einer Volumvergrößerung des Kolloides. Von den Kolloiden sind es die hydrophilen Kolloide, die Gele, bei denen man im allgemeinen von Quellung sprechen kann, da die Sole schon an sich einen Lösungszustand darstellen. Mit der Volumvergrößerung parallel geht auch eine Vermehrung der freien Oberfläche und in diesen Veränderungen scheint der Parallelismus, der zwischen Quellung und innerer Reibung besteht, seinen Grund zu haben. Mit Zunahme der Quellung steigt die Viscosität im Eiweiß. Jedes Organ hat an sich einen bestimmten normalen Quellungszustand. *Ludwig* gab eine gut getrocknete Tierblase in Natriumchloridlösung. Während Natriumchlorid auskristallisiert wurde, quoll die Blase unter Aufnahme einer verdünnten Salzlösung. Aus diesem Versuch konnte man auf einen Gleichgewichtszustand schließen, der zwischen osmotischem Druck und Quellung zu bestehen scheint. Der bei der Quellung herrschende Druck wird als Quellungsdruck bezeichnet und hat dynamisch dieselbe Fähigkeit wie der osmotische Druck. *H. Freundlich* gibt ein Bild über die Druckverhältnisse, welche bei der Quellung bzw. bei der Entquellung auftreten, in Daten, welche er bei Untersuchung an Laminariascheiben in der Dicke von je 0·1 *mm* bis 50 mm^2 Querschnitt erheben konnte.

Druck in Atmosphären	Hubhöhe bei der Quellung in Millimetern	Wassergehalt in Volumprozenten der lufttrockenen Substanz
41·2	0·16	16
21·2	0·35	35
7·2	0·97	97
1·0	3·30	330

Wie eine Quellung im allgemeinen verläuft, sieht man am besten an den Verhältnissen in einer Gelatineplatte. Gelatine in einer mit Wasserdampf gesättigten Atmosphäre nimmt etwa ein Drittel ihres Gewichtes an Wasser auf, wobei ein Gleichgewichtszustand erreicht wird. Bringt man nun diese Platte in ein kaltes, flüssiges Wasser, so nimmt sie etwa das Zehnfache ihres Trockengewichtes auf, wobei ebenfalls ein Gleichgewichtszustand eintritt. In trockener Luft verdunstet das Wasser, es findet Entquellung statt. Diese Beobachtungen lassen sich ungezählte Male wiederholen, ein Beweis dafür, daß die Gelatine in die Gruppe der elastischen Gele rangiert, während das koagulierte Eiweiß ein unelastisches Gel repräsentiert, d. h. es kann durch Wasser seine Zustandsänderung wohl im Sinne einer Quellung ändern, aber seinen ursprünglichen gelatinösen Zustand nicht wieder annehmen. Die Quellungs- und Entquellungserscheinungen an der wenig elastischen Gele wurden von *van Bemmelen* und weiters dann von *O. Bütschli* in prinzipieller Weise am Kieselsäuregel studiert. Die Quellung elastischer Gele ist vollkommen reversibel, die der unelastischen

nicht. Nun repräsentiert ja der Organismus, vornehmlich in seinem Bindegewebe, in der Zellhaut, im wesentlichen den Typus eines unelastischen Gels. Es werden sich die Gesetze, die für Quellungs- und Entquellungserscheinungen am Eiweißkörper Geltung haben, in großen Zügen für die Verhältnisse im Organismus wohl übertragen lassen, stellt doch der Organismus ein kolloidales System dar.

Einfluß von Elektrolyten und Nichtelektrolyten auf Quellung und Entquellung. Die diesbezüglichen Feststellungen verdanken wir vor allem den Untersuchungen von *F. Hofmeister*, *W. Pauli*, *W. Ostwald*, *Spiro* und *Fischer*. Wir wollen hier nur die nach dieser Richtung wesentlichsten Feststellungen zusammenfassen. Es zeigte sich, daß die Quellbarkeit in Säuren und Alkalien außerordentlich erhöht wird, und zwar ließ sich feststellen, daß diese Quellung eine Kurve darstellt, die bei einer gewissen Konzentration ihr Maximum hat, um dann bei weiterer Konzentration wieder zu fallen. Dabei ist es gleichgültig, ob es sich um eine Säure oder um ein Alkali handelt. Obwohl die Quellungsverhältnisse in Säuren und Alkalien von der elektrolytischen Dissoziation, also von der verschiedenen Wasserstoff- bzw. Hydroxylionenkonzentration, abhängig sind, stellen für die Beeinflussung all dieser Verhältnisse noch andere Momente, als die aus der Dissoziation sich ergebenden, maßgebende Faktoren dar.

Nach *M. H. Fischer* ist die Quellung in Säuren abhängig von der Konzentration der Wasserstoffionen und weiters aber auch vom Anion der betreffenden Säure. Dieses entfaltet eine der quellenden Wirkung der Wasserstoffionen entgegengerichtete Wirkung, ähnlich wie wir es vom Antagonismus her kennen, der zwischen Kationen und Anionen bei den Neutralsalzen besteht. Die Ionisation führt zu einer Hydratation, d. h. zu einer Wasseraufnahme, die bei den Gelen als Quellbarkeit in Erscheinung tritt und bei gelösten Eiweißkörpern zu einer Viscositätserhöhung führt. Neutralsalze begünstigen die Wasseraufnahme; die Quellung in verdünnten Salzlösungen ist stärker als in reinem Wasser und auch hier zeigt die Quellungskurve jenes Maximum, um dann wieder zu sinken. Dabei haben sich die Anionen als besonders wirksam erwiesen, und zwar ließen sie sich in ihrer quellenden und entquellenden Wirkung zu einer Reihe anordnen. Quellend: Rhodan > Jod > Brom > Nitrat > Chlorat > Chlor >, entquellend: Sulfat > Tartrat > Citrat > Acetat. Die Quellung in saurer oder alkalischer Lösung wird durch Neutralsalze bedeutend herabgesetzt und auch hier erweisen sich die Anionen wirksamer als die Kationen. Die Quellung wird durch folgende Ionen, wie in nachstehender Skala gezeigt, herabgesetzt: Citrat > Tartrat > Phosphat > Sulfat > Acetat > Jod > Rhodannitrat >

Brom > Chlor > Eisen > Kupfer > Strontium > Barium > Calcium > Magnesium > Ammonium > Natrium > Kalium. Haben wir die antagonistische Wirkung von Neutralsalzen gegen die durch Wasserstoff- und Hydroxylionen bedingte Quellung kennen gelernt, so wäre noch der bestehende Antagonismus zwischen mehrwertigen gegenüber einwertigen Kationen zu erwähnen. *Martin H. Fischer* zeigte am Fibrin, *W. Ostwald* an Gelatine, inwieweit mehrwertige Kationen die Quellung herabsetzen. Aus diesen Versuchen darf geschlossen werden, daß mehrwertige Kationen dem durch einwertige bedingten Quellungszustand entgegenwirken. Und so möchten diese Autoren die Aufhebung der durch Neutralsalze bedingten Giftwirkungen, die man durch mehrwertige Kationen beobachten kann, auf eine Beseitigung der schädigenden Quellung zurückführen. Nach dieser biologischen Auffassung dürfte die antitoxische Wirkung der Kationen mit ihrer Wertigkeit und mit der elektrolytischen Lösungstension in eine Beziehung zu stehen kommen. Stoffe, die an sich toxisch wirken, können infolge ihrer quellungswidrigen Tendenz auf Neutralsalzlösungen, denen eine schädigende Wirkung zukommt, entgiftenden Einfluß nehmen. *Pauli* konnte die Hydratationsverhältnisse für das Eiweiß unter dem Einfluß von Säuren und Laugen feststellen und konnte dabei einen Parallelismus zwischen Ionisierung des Eiweißes und Quellungsverhältnissen beobachten. Ionisierung wie Quellung tendieren nach der gleichen Seite, und zwar nach einer Vergrößerung der freien Oberfläche unter Wasseraufnahme, die schließlich zur Hydrolyse führen kann. Nichtelektrolyte nehmen nur geringen Einfluß auf die Quellung. Vorwiegend sind es Harnstoff, Traubenzucker und Alkohol. Zusammenfassend müssen wir auf Grund auch der jüngsten Feststellungen *M. Richter-Quittners*, der es gelang, einen Parallelismus zwischen quellender und entquellender Wirkung der Elektrolyte auf der einen Seite und Ultrafiltration des Eiweißes andrerseits nachzuweisen, sagen: Auf Quellungs- bzw. Entquellungsverhältnisse nehmen Elektrolyte und Nichtelektrolyte entscheidenden Einfluß. Während die Nichtelektrolyte — und zwar der Stärke ihrer Wirkung nach angeführt — Traubenzucker, Rohrzucker, Harnstoff entquellend wirken, kommt den Kationen und Anionen sowohl quellende als entquellende Wirkung zu. Von den Kationen wirken quellend: Ca > Ba > Sr > Mg > Na > Mn > Li > NH_4; entquellend: K > Hg > Fe > Ag > Cu; von den Anionen wirken quellend: OH > H > CNS > Br > I > Cl; entquellend: Sulfat > Citrat > Tartrat > Acetat.

Die verschiedenen Gele, wie sie im Organismus repräsentiert werden, werden sich nun den gleichen Elektrolytverhältnissen gegenüber quantitativ verschieden verhalten. So werden für ihr differentes Verhalten sowohl die Verhältnisse der Wasser- als auch der Salz-

aufnahme von Bedeutung sein. Die Erfahrungen, die man am Gewebe machen konnte, sprechen eindeutig für die Annahme, daß den verschiedenen Geweben eine ganz verschiedene Aufnahmsfähigkeit für bestimmte Ionen zukommt. So entziehen die Blutkörperchen der Lymphe vor allem die Kalisalze, der Knorpel die Natronsalze und das für die Knochenbildung bestimmte Gewebe die Calciumsalze. Diese Tatsache muß für die verschiedenen biologischen und pathologischen Prozesse im Organismus entscheidenden Einfluß nehmen. Die Verhältnisse im Wasserstoffwechsel werden sich von denen des Salzstoffwechsels kaum loslösen lassen, vielmehr scheinen Wasser- und Salzstoffwechsel in ihrer Bedeutung für physiologische und pathologische Prozesse im Organismus zu einer Einheit zu verschmelzen.

Der Organismus als kolloidales System. — Die Arbeit *E. Přibrams* über Quellung und Entquellung. Der Organismus stellt im Prinzip den Typus eines unelastischen Gels vor. Für ihn bedeutet das Wasser den lebensnotwendigsten Stoff. Der Wassergehalt der Organe ist nach *Rubner* ein konstanter. Nach *Fick* ist das Wasser durch molekulare Imbibition als Quellungswasser in den Organzellen enthalten. Alle vitalen Prozesse, wie Verdauung, Bewegung, Fortpflanzung, sind an ein Minimum von Flüssigkeitsgehalt gebunden. Dies gilt nicht nur für den Menschen und für die Tiere, sondern auch für die Pflanzen. *Scheurlen* zeigte die große Empfindlichkeit von Bakterien Änderungen ihrem Quellungszustand gegenüber. Die organisierte Zelle hat nach *E. Přibram* die Fähigkeit einerseits unter Milieuänderungen, d. h. unter geänderten äußeren Bedingungen, ihren Quellungszustand dadurch festzuhalten, daß sie ihre Quellfähigkeit durch chemische Umlagerungen spontan ändert, andrerseits vermag sie unter bestimmten physiologischen und pathologischen Bedingungen sich auf einen anderen, wiederum konstanten Quellungszustand einzustellen. Dabei ist im Zellinhalt streng zu unterscheiden zwischen dem Protoplasma im engeren Sinne, nach *E. Přibram* dem artspezifischen Kolloid, und den Reservestoffen (Stoffwechselprodukten), dem nichtassimilierten Protoplasma. Der Quellungszustand des artspezifischen Protoplasmas ist ein konstanter; als veränderlich und für die Pathologie der Quellungsverhältnisse in Frage kommend sind bloß die Reservestoffe anzusehen. Diese Reservestoffe und Stoffwechselprodukte lassen sich nach *Přibram* in ihrer Beziehung zum Quellungswasser in drei Gruppen teilen: 1. solche, welche im Quellungswasser gelöst sind; es sind dies die Elektrolyte und Nichtelektrolyte. Zu den ersteren gehören die Salze, zu den letzteren Säuren und Alkalien. Diese nehmen je nach ihren Mengenverhältnissen auf den Quellungszustand der Kolloide einen bestimmenden Einfluß (*Hofmeister*, *Pauli*). Dabei wäre zu

betonen, daß die einzelnen Kolloide auf gleiche Elektrolytmengen desselben Elektrolytes verschieden reagieren können. 2. Reservestoffe, die im Zellwasser gequollen sind: es sind dies Eiweißkörper, Cholesterin und Lecithin. Sie bilden Molekularkomplexe und können je nach der Größe der Molekularkomplexe als Emulsionskolloide (*W. Ostwald*) bzw. Suspensionskolloide (*R. Höber*) imponieren. Während die ersteren befähigt sind, sehr viel Quellungswasser aufzunehmen, und sich daher in maximal gequollenem Zustand als Sol repräsentieren, vermögen letztere nur relativ wenig Quellungswasser zu binden. Die Emulsionskolloide werden durch Einwirkung von Elektrolyten und Nichtelektrolyten Zustandsänderungen erleiden und können in ein Gel übergeführt werden. Schließlich als die dritte Gruppe von Reservestoffen werden jene anzusprechen sein, die nicht quellbar, nicht wasserlöslich sind: Sie werden durch das Fett repräsentiert. Ihre Einwirkung auf die Wasserbildung in der Zelle erfolgt in zweifacher Hinsicht: einmal dadurch, daß Fette mit anderen Kolloiden physikalische Bindung eingehen, das andere Mal, indem sie ein Lösungsmittel für Cholesterin, für Lipoide, für Lecithin darstellen. *Zsigmondy* zeigte, daß ein Kolloid durch die Gegenwart eines zweiten von einer Veränderung seines Zustandes geschützt werden kann, und nannte dieses Kolloid Schutzkolloid. Dieser Begriff dürfte für die verschiedensten biologischen Verhältnisse, namentlich aber für Fragen aus dem Gebiete der Giftwirkung, noch manche Bedeutung gewinnen.

In der lebenden Zelle wird der Wassergehalt geändert, und zwar durch Hydrolysen und Synthesen. Die unmittelbaren Folgen der Quellungsvorgänge innerhalb der Zelle führen zu Veränderungen ihrer Gestalt, ihrer Arbeitsleistung, kurz: zum Freiwerden anderer Energien. Die Quellfähigkeit einer Zelle wird vorwiegend durch die chemische Konstitution bestimmt. So zeigt z. B. das Ei ein großes Quellungsvermögen, während das Sperma nur einen geringen Grad von Quellbarkeit besitzt! Wir sehen weiters, daß der jugendliche Organismus gegenüber dem Erwachsenen in erhöhterem Grade Quellungszustände aufweist, was sich im Turgor der Haut des Kindes am deutlichsten erkennen läßt. Bei anderen Zellkomplexen als es die Haut darstellt, wie z. B. in der Linse, führt das vorgerückte Alter zu Verlust ihrer Quellfähigkeit und bedingt dadurch funktionelle Störungen. Interessant ist es, daß z. B. die Phagocytose, vielleicht die biologisch wesentlichste Funktion der Leukocyten, auch unter den Einfluß der Wasser- bzw. Hydroxylionen zu stehen kommt, indem das Vorhandensein derselben maßgebend ist für das Tempo, in welchem sich der Vorgang abspielt: ob er beschleunigt, gehemmt oder aufgehoben wird. Der Prozeß der Phagocytose besteht nach *Přibram* darin, daß es bei innigerer Berührung mit adsorptionsfähigem Material zunächst zu einer Überwindung der Oberflächenkräfte

kommt. Wir sprechen mit *Traube* von Haftdruck. Ist nun das Material nicht nur adsorptions- sondern auch assimilationsfähig, demnach als Nährmaterial zu verwenden, so werden auf beiden Seiten chemische Affinitäten frei (die *Ehrlich*schen Seitenketten?). Dieses von *E. Přibram* entworfene Bild scheint mir so klar, daß ich es im Hinblick auf die uns hier zu beschäftigende Fragestellung in der von ihm gebrachten Form wiedergeben wollte. Die Quellungsverhältnisse im Organismus sind aber auch noch nach einer anderen Richtung hin fähig, physiologische Vorgänge, welche bisher unerklärt geblieben waren, unserem Verstehen näher zu bringen. Ich meine die Vakuolenbildung und die Granulabildung. Auch hier möchte ich mich an die Ausführungen *Přibrams* halten: „So sind es also auch hier die durch die Quellungserscheinungen der Zellen entstehenden Kräfte, welchen durch die Attraktionskräfte der Phasenteilchen der intakten Zelle eine bestimmte Richtung gegeben wird, die einerseits ihren Quellungszustand regulieren, andrerseits das Protoplasma vor der Reaktionsänderung und damit vor der irreversiblen Änderung der Quellfähigkeit bewahren. Dem Nährmaterial, das aus dem Zellenmaterial anderer Organismen stammt, fehlt infolge geänderter Quellfähigkeit dieser Schutz, es kommt zur Koagulation, zur Entquellung."

Am ausgesprochensten spielen sich Quellungsvorgänge in den Drüsenzellen ab. Allen Drüsen sind die Sekretgranula, die stark lichtbrechenden Körner, gemeinsam und in der nicht sezernierenden Zelle sind sie so zahlreich, daß sie das Bild geradezu beherrschen. Die Quellungserscheinungen prägen sich in einer Änderung des Lichtbrechungsvermögens der einzelnen Zellphasen aus (*Přibram*). Nach *J. Langley* besteht der Vorgang bei der Sekretion darin, daß in der sezernierenden Zelle die Granula auf irgendeine Weise quellfähiger werden und dadurch in nicht mehr färbbare Vakuolen übergehen. Die Granula entstammen dem Nährmaterial. Die Funktion der Zelle ist, wie wir eingangs sagten, von ihrem Quellungszustand abhängig; dieser Quellungszustand wieder wird vom Nährmaterial bedingt, und die Bildung des Nährmaterials wieder ist einmal von der chemischen Konstitution des Protoplasmas, das andere Mal von der Art und Menge der zugeführten Nährstoffe abhängig. So führt Säurebildung zur Quellung der kolloiden Reservestoffe in der Zelle. Quellung macht aber die Zellen permeabler und dadurch für neues Nährmaterial aufnahmsfähiger. Wir sehen also, daß die Flüssigkeitsaufnahme indirekt vom Nährmaterial, von den Reservestoffen abhängig ist. Die Quellungsverhältnisse im Organismus werden von zwei Faktoren reguliert: 1. von der Wasseraufnahme und 2. von der Wasserausscheidung. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlichst durch die Nieren und durch die Haut. Zwar wird auch durch den Darm und die Lungen eine gewisse Menge

Wassers ausgeschieden, aber als die wesentlichsten Ausscheidungsorgane kommen doch nur Niere und Haut in Betracht. Uns interessieren vor allem die Verhältnisse an der Haut. Die Ausscheidung durch die Haut erfolgt durch die Schweißdrüsen und durch Verdunstung (Perspiratio insensibilis). Jede Funktionsstörung in den Schweißdrüsen oder in den Verdunstungsverhältnissen, kurz jede Funktionsstörung der Haut, die der Wasserabgabe entgegenarbeitet, wird zu einer krankhaften Zurückhaltung von Wasser im Organismus führen müssen. Diese krankhafte Retention von Wasser im Gewebe wird weiters pathologische Erscheinungen setzen.

Die Schweißdrüsen zeigen in der Anordnung ihrer Gefäßcapillaren eine auffallende Übereinstimmung mit der Niere. Ein Gefäßknäuel wird durch ein Netzwerk von Capillaren gebildet, aus deren Mitte ein abführendes Gefäß heraustritt. Der Quellungszustand wird physiologisch durch zwei Momente beeinflußt: 1. durch Aufnahme von Wasser aus den umgebenden Geweben; 2. durch Beeinflussung der Blutkolloide (Elektrolyte und Nichtelektrolyte). Auch die histologischen Befunde geben Anhaltspunkte für eine Speicherung durch adsorptive Tätigkeit der Granula. „Die in den Zellen der Tubuli contorti beobachteten Granula und Vakuolen scheinen eine andere Bedeutung zu haben als die ‚Sekretgranula' der Drüsenzellen. Für die hier in Betracht kommende Frage scheint es vor allem wichtig, daß zum mindesten für einen Teil der Granula eine innige Beziehung zu kristalloiden Substanzen: Harnsäure (*H. Sauer*), Kalk (*W. Rihl*), Eisen (*L. Glädecke*) nachgewiesen wurde." *Gurgewitsch* spricht einen Teil der Granula und ebenso die Vakuolen direkt als Salzlösung an. *v. Schröder* zeigte nun, daß ein Kolloid nicht nur in Flüssigkeiten, sondern auch in Flüssigkeitsdämpfen quellen kann. Diese Tatsache ist namentlich für die Verhältnisse an der oberflächlichen Schichte der Hautzellen von Bedeutung. „Diese zeigen einen nach zwei Richtungen verschiedenen Quellungszustand: Dort, wo sie mit anderen wasserreichen Kolloiden in Berührung sind, vermögen sie mehr Flüssigkeit festzuhalten als an der freien Oberfläche. Hier erfolgt Flüssigkeitsabgabe, also Entquellung. Diese muß, da ihr keine Abgabe von Salzen parallel geht, eine Konzentrierung der Salze zur Folge haben, die allerdings durch den konstanten Flüssigkeitsstrom nach der Oberfläche teilweise paralysiert wird. Vielleicht spielt diese Änderung im Wassergehalte bei der Entstehung der Keratohyalinkörner, der Bildung des Stratum lucidum und corneum eine Rolle; die stark lichtbrechenden Eigenschaften dieser Schichten sowie die Granulabildung im Stratum granulatum sprechen dafür, daß hier das Zellprotoplasma selbst an der Granulabildung beteiligt ist, also sein Vermögen, den Quellungszustand konstant zu erhalten, verloren hat, und daher zugrunde geht. Während wir beim Verdauungs-

prozeß sahen, daß das Protoplasma artfremder Zellen teils zur Quellung (Vakuolenbildung), teils zur Schrumpfung (Granulabildung) gebracht wird, nachdem die Adsorptionskräfte seiner Phasen durch chemische Kräfte aufgehoben wurden, führt hier die Dampfspannung, unterstützt vom Temperaturgefälle, zur Überwindung dieser Kräfte des mit dem Organismus im Zusammenhang bleibenden Protoplasmas. Diesen Entquellungsvorgängen ist aber im lebenden Organismus eine Grenze gesetzt, dadurch, daß die Hautoberfläche durch Einfettung vor der Wasserabgabe teilweise geschützt ist, ferner durch eine Art Selbstregulierung: „In dem Maße nämlich, als Flüssigkeit abdunstet, sinkt das Vermögen des Kolloides, weiter Flüssigkeit abzugeben (*W. Pauli*), so daß es einem Endzustande von einem bestimmten Wassergehalte zustrebt. Dieses Phänomen allein dürfte wohl ausreichen, um eine zu rasche Abgabe von Wasser zu hemmen. Bei langsamer Verdampfung käme es jedoch zu einem Nachströmen von Flüssigkeit aus den tieferen Schichten, also zu einer Konzentrierung des Blutes und der Lymphe. Ist nun nicht entsprechend für Ersatz des Wasserverlustes gesorgt, so führen gerade die Entquellungserscheinungen und die Salzkonzentrierung an der Hautoberfläche zu Veränderungen des Protoplasmas, die mit Verminderung seiner Quellfähigkeit einhergehen. Außerdem sinkt auch die Wasserabgabe aus dem Blute, sobald die Zufuhr eingeschränkt ist, weil das Blut als Kolloid mit vorwiegend flüssigen Phasen seinen Quellungszustand mit großer Energie festhält.“ Nach *Hofmeister* hängt die Quellung der Kolloide im wesentlichen von der Temperatur und von der Viscosität ab, indem das Kolloid proportional der Temperaturzunahme quillt und die Quellfähigkeit weiters mit Zunahme der inneren Reibung fortschreitet. Da beim Abbau der Reservestoffe unaufhörlich chemische Produkte, wie Zucker, Milchsäure, Kohlensäure, Phosphorsäure, gebildet werden und diese direkten Einfluß auf Quellungsphänomene nehmen, so werden Quellungs- und Entquellungsprozesse im Organismus sich kontinuierlich ablösen und durch physiologische bzw. pathologische Bedingungen beeinflußt werden.

Das schönste Beispiel für die Bedeutung, welche Quellungs- und Entquellungsvorgänge für den Organismus erlangen, läßt sich am Muskel erbringen, weshalb ich in Kürze die unter diesem Gesichtspunkt erhobenen Befunde nach der Zusammenfassung *E. Přibrams* bringen möchte. Während der Ruhe besteht zwischen isotroper und anisotroper Muskelschicht ein gewisses Gleichgewicht. Durch Entstehung chemischer Reaktionsprodukte, vor allem durch Bildung von Milchsäure und, wie *Ranke* erwiesen hat, von Zucker, kommt es zu lokalen Flüssigkeitsverschiebungen, die sich zunächst in Quellung der anisotropen Schicht auf Kosten der isotropen geltend machen. Dadurch wird die isotrope Schicht wasserärmer, daher

quellfähiger, und zieht Wasser aus Blut und Lymphe an. Physikochemischen Gesetzen zufolge trat mittlerweile durch weitere Anhäufung und unter Einwirkung der entstandenen Reaktionsprodukte die anisotrope Schicht in das Stadium der Entquellung, so daß der ganze Muskel, besonders aber die isotrope Substanz am Schlusse der Konzentration wasserreicher ist. Die Flüssigkeitsverschiebungen innerhalb der Zelle führen zunächst zu einer Drucksteigerung und Volumverminderung. Die Flüssigkeitsaufnahme aus der Umgebung kann ebenfalls zur Druckwirkung führen. Auf diese Weise kann reichlich potentielle Energie in der Muskelzelle angehäuft werden, die zum Teil in kinetische, zum Teil in Wärmeenergie, elektrische Energie verwandelt wird. Im letzten Grund handelt es sich um freiwerdende Oberflächenenergien (*E. Přibram*).

Den Dermatologen wird es vor allem interessieren müssen, wie sich das Bindegewebe Quellungs- und Entquellungsverhältnissen gegenüber verhält.

Das Bindegewebe unter dem Einfluß von Quellung und Entquellung. — Die *Schade*schen Vorstellungen. In den folgenden theoretischen Auseinandersetzungen halte ich mich streng an die durch *Schade* in seinem Buche „Physikalische Chemie in der inneren Medizin" gegebenen Ausführungen, indem ich die für unsere spezielle Fragestellung interessierenden Fakten seinem Kapitel über das Bindegewebe entnehme.

„Die Haut und der Muskel wurden als Depot der Wasser- und Salzspeicherung festgelegt. Die spezifische Eigenart des Bindegewebes besteht in der Hauptmasse aus zwischengelagerter Grundsubstanz. Diese setzt sich aus einer mikroskopisch homogenen Grundsubstanz und einer dieser Grundsubstanz eingelagerten Fasermasse zusammen, welche Fasern der Hauptsache nach kollagener Natur sind. Beide Anteile zusammen bilden das Paraplasma. Physikochemisch unterscheiden wir im Bindegewebe: 1. die Stützfunktion, 2. die Funktion der Diffusionsdurchlässigkeit, 3. die Depotfunktion, 4. die Funktion der Konzentrationsregulierung.

An der Stützfunktion des Bindegewebes beteiligen sich die verschiedensten physikalischen Eigenschaften der Gewebskolloide. Nur normale Kolloide ermöglichen eine normale Stützfunktion, welche in der Elastizität ihr vornehmlichstes Charakteristikon finden. Im Prinzip stellt das Stützgewebe eine Gallerte dar und unterliegt denselben Gesetzen, wie sie für die Zustandsänderungen der die Gallerte aufbauenden Kolloide festgelegt wurden. Jede Veränderung im Kolloidzustand hat eine Veränderung im physikalischen Verhalten zur Folge.

Kolloidkonzentrationen bis zur Höhe, wie sie für das Serum charakteristisch sind, setzen die Diffusionsgeschwindigkeit um

nur ein Weniges herab. Medien von weichgallertiger Beschaffenheit bieten der Diffusion geringe Hemmungen. Einflüsse, welche die Dispersität des Kolloides erhöhen, wirken auf die Diffusionsdurchlässigkeit in steigerndem Sinn. Geloid wirkende Einflüsse setzen entgegengerichteten Effekt. Harnstoff in geringerer Konzentration steigert den Quellungsgrad und damit die Durchlässigkeit der Gelatine für Elektrolyte und Nichtelektrolyte. Traubenzucker, Glyzerin oder Alkohol haben nach *Bechhold* und *Ziegler* entgegengesetzte Wirkung. Wichtig erscheint für die Diffusion in Gallerten das gleichzeitige Vorkommen von adsorptiven Prozessen. Je stärker die Adsorption, um so geringer das Vordringen der Substanz in gallertigen Medien. Als am besten diffusionsfähig sind die Elektrolyte und die molekulardispersen Substanzen, aber auch manche Kolloide (*Spiro*, *Bechhold*, *Arrhenius* und *Madsen*) zu betrachten. Für die Durchlässigkeit ist vor allem der Wassergehalt der Bindegewebskolloide von Wichtigkeit, indem mit dem Wassergehalt desselben seine Durchlässigkeit steigt. Im Bindegewebe sind physiologisch zwei Arten zu unterscheiden. Das wasserreiche, gallertlockere Bindegewebe und das völlig gleichmäßige, ohne Kanalsystem bestehende.

Die physikochemischen Untersuchungen über das Quellungsverhalten geben auch Aufschlüsse über die Gesetzmäßigkeit in der Aufnahme und Abgabe von Wasser seitens der Kolloide. Der Quellungsgrad der Gallerten ist abhängig von der Beschaffenheit der umspülenden Lösungen. An der Gelatine ließ sich erweisen, daß sie durch Quellung aus reinem Wasser bis auf das Achtfache ihres Gewichtes aufnehmen kann. In konzentrierten Salzlösungen betragen die Anstiege bis zum Elffachen, die stärkste Quellung ist in Säuren zu beobachten, und zwar bis zum Fünfzigfachen des ursprünglichen Volumens. Auf die Quellungsänderung von Einfluß sind die Ionen und hier kommen wiederum die Wasserstoff- und Hydroxylionen an erste Stelle zu stehen. *Chiari* und *Pauli* konnten nachweisen, daß das Leitungswasser bereits durch seinen Kohlensäuregehalt Einfluß auf die Quellung nimmt. Jede Ionenwirkung, welche die Dispersität des Kolloides steigert, erhöht auch die Quellung und bedeutet nach *Schade* im Sinne einer Depotfunktion eine Speicherung von Wasser. Alle entgegengesetzt wirkenden Ionen, die also im Sinne einer Entquellung wirken, lassen demnach Wasser aus dem Depot austreten. Besonders bemerkenswert ist es, daß auch Coffein und Theobromin auf die Quellungsverhältnisse Einfluß nehmen, was vielleicht mit zur Erklärung ihrer diuretischen Wirkung herangezogen werden könnte. *Hofmeister* konnte nachweisen, daß die Aufnahme von Wasser und von gelösten Stoffen unabhängig voneinander erfolgen. Die Salzaufnahme seitens der quellenden Kolloide steigt ungefähr proportional der Salzkonzen-

tration der umspülenden Lösung. Vorher in reinem Wasser gequollenes Kolloid nimmt aus einer Salzlösung mehr Salz als Flüssigkeit auf. *P. Rona* und *P. György* fanden, daß die Eiweiße des Serums mit einem bestimmten Wasserstoffionengehalt dem Chlornatrium einen Teil des Chlors in nicht diffusibler Form entziehen und dadurch zu einer Anreicherung führen, während unterhalb dieser Wasserstoffionenkonzentration ein umgekehrtes Verhältnis eintritt. *Martin H. Fischer* bringt Versuche, nach welchen das Fibrin beim Zusammenwirken des Natriumchlorides mit Säuren ebenfalls das Chlor in merklichem Überschuß aufnimmt. Über Adsorptionswirkungen geben die Untersuchungen *Hofmeisters* an Leimgallerten Aufschluß. Die Aufnahme des Farbstoffes aus verdünnten Methylviolettlösungen erfolgt zeitlich und quantitativ nach dem *Freundsch*en Gesetz der Adsorption. Eiweißstoffe von Säurecharakter adsorbieren hauptsächlich basische Substanzen und Eiweiß von Basencharakter, Säuren, und zwar vornehmlich organische Säuren. Man hat sich die Adsorptionsvorgänge an Eiweißstoffen rein mechanisch vorgestellt, bis *W. Pauli* auf Grund umfassender, auf breiter Basis angestellter Untersuchungen zu dem Ergebnis gelangte, für all diese Verhältnisse Ionenwirkungen der Eiweißkörper zu supponieren. Dabei sind individuelle Besonderheiten mit ins Kalkül zu ziehen. So kann man beobachten, daß dieselbe Wirkung, welche die eine Substanz zur Quellung bringt, häufig bei der anderen kolloidalen Substanz zur Entquellung führt.

Das Bindegewebe als Wasserdepot. Inwiefern nun dem Bindegewebe die Rolle eines Wasserdepots zukommt, finden wir durch *Schade* dahin zusammengefaßt:

„1. Das Bindegewebe als Ganzes, d. h. im praktischen Sinne die extracelluläre Hauptmasse desselben, zeigt beim experimentellen Wechsel des Mediums eine Wasseraufnahme und Wasserabgabe, welche die Zugehörigkeit der Erscheinungen zur physikochemischen Quellung und Entquellung beweist. Neutralsalze verändern die Wasseraufnahme gemäß den *Hofmeister*schen Reihen; Wasserstoff- und Hydroxylionen bringen bei steigender Konzentration die typischen Quellungskurven hervor und gleichzeitige Salzbeeinflussung wirkt ausgeprägt antagonistisch. Bindegewebe zeigt eine große Breite im Quellungsvermögen, zugleich ist das Maß der Quellung schon kleinen Lösungsunterschieden gegenüber sehr empfindlich. Durch die leichte und ausgiebige Veränderlichkeit seines Quellungsverhaltens ist das Bindegewebe für ein Depot der Wasseraufnahme und -abgabe sehr geeignet.

2. Die Quellungsänderungen geschehen nicht in der gesamten extracellulären Bindegewebsgrundmasse in einheitlicher Weise, und zwar sind nach dem Quellungsverhalten zwei Anteile voneinander zu unterscheiden:

a) Die Masse der kollagenen Fasern;
b) die interfibrilläre eigentliche Grundmasse.

Das Quellungsverhalten der elastischen Fasern untersucht zu haben, ist ein Verdienst von *E. Haberisser* und *F. Schönfeld.*

3. Das Verhalten dieser Anteile zueinander ist antagonistisch. Lösungsänderungen, welche die kollagenen Fasern zur stärksten Quellung bringen, wirken auf die interfibrilläre Grundsubstanz wenig quellend. Die Lösungsänderungen, welche die kollagenen Fasern stark entquellen, haben auf die Grundsubstanz wieder eine mehr quellende Wirkung. *Schade* gibt uns in einer Tabelle eine klare Übersicht über die diesbezüglichen Verhältnisse:

	Bindegewebsgrundsubstanz	Kollagene Fasern
H-Ionen	geringe Quellung	starke Quellung
OH-Ionen	starke „	geringe „
Aqua dest.	„ „	Gerinnung
Verdünnte Salzlösungen .	„ „	geringe Quellung
Konzentrierte Salzlösung .	geringe „	starke „

4. Als Folge des Antagonismus im Quellungsverhalten ist es anzusehen, daß bei Änderung der Bindegewebsquellung der Wasserbedarf des jeweils quellenden Anteiles zu erheblichem Grade von dem freiwerdenden Quellungswasser des anderen Anteiles gedeckt werden kann.

5. Exstirpierte Stücke des Bindegewebes zeigen in fast allen wässerigen Lösungen einen Anstieg ihrer Quellung, beim Aufbewahren im eigenen Serum bleibt der Anstieg relativ niedrig.

Das Bindegewebe als Chlordepot. Intravenöse Kochsalzzufuhr erwies nach *Magnus* bis 77% des zugeführten Chlors in der Haut. Beim experimentellen Chlorhunger trägt die Haut bis 90% des Gesamtverlustes des Körpers. Wasser- und Kochsalzspeicherung gehen nicht parallel, sondern jeder dieser beiden Vorgänge kann unabhängig voneinander erfolgen. Nach *Schade* übernehmen die Kolloide die Rolle des Salzdepots. *P. Rona* und *P. György* zeigten am Serumeiweiß, daß denKörpereiweißstoffen prinzipiell die Möglichkeit zukommt, aus Chlornatriumlösung Chlor in ihrer Masse zu speichern. *M. H. Fischer* erbrachte dies am Beispiel des quellenden Fibrins. *Schade* wies in einzelnen Fällen exstirpierter Bindegewebsstücke, die er in Salzlösung einbrachte, positive Adsorptionen nach. Eine gleiche Unabhängigkeit in der Aufnahme dieser Substanzen fand *Hofmeister* experimentell bei den Kolloiden.

Das Bindegewebe als Depot für Substanzen des Ernährungsstoffwechsels. Das Fett kommt innerhalb der Bindegewebszellen zur Ablagerung; diese Ablagerung stellt

einen cellulären Prozeß dar. *Schöndorff* verfütterte Glykogen an Hunde und untersuchte hernach die Verteilung desselben. Dabei erwies sich, daß das Fell der Tiere bei der ersten Speicherung der frisch verfütterten Kohlenhydrate beteiligt ist. In der Haut fand sich eine Anreicherung zu 1·6%. Bei einem anderen Tiere fand sich vom Gesamtglykogen des Körpers über 11% im Fett abgelagert. Für den Kohlenhydratstoffwechsel spielt das Bindegewebe eine maßgebende Rolle. Diese Tatsache beansprucht unser erhöhtes Interesse, nachdem wir nach den jüngsten Untersuchungen *Gudzents* erfahren haben, daß dem Bindegewebe auch für den Harnsäurestoffwechsel im Sinne eines Depots eine bedeutende Rolle zufällt. *v. Slyke* und *G. M. Meyer* zeigten, daß Aminosäuren aus der Blutbahn ins Gewebe schnell verschwinden und daselbst in fünf- bis zehnmal stärkerer Konzentration als im Blut angereichert werden. Im Gewebe befinden sie sich in einer sehr lockeren Bindung und können durch kaltes Wasser wieder entfernt werden; ihre Umwandlung zu eigentlichen Gewebsproteiden geht allmählich vor sich. Tatsächlich kommt im extracellulären Bindegewebskolloid eine Anreicherung mit Stoffen des Eiweißstoffwechsels vor. Für diese Auffassung sprechen vor allem die Befunde der mikroskopischen Farbtechnik bei Carcinom und Granulomen (*Schade*).

Als die beiden Kardinaleigentümlichkeiten des Blutes sind dessen Isotonie und Isoionie zu betrachten. Die Isoionie des Blutes wird durch „Austausch von Gewebe“ in ihrer Erhaltung gefördert. Es besteht die Annahme, daß die Capillarendothelien die Eigenart besitzen, einen Stoffaustausch nach beiderlei Richtungen, gemäß der jeweiligen Isotonie bzw. Isoionie, zu bewirken. Dieser Annahme muß die Tatsache gegenübergestellt werden, daß die Gefäßwand eine Membran darstellt mit spezifisch eingestellter Durchlässigkeit. Die Art der Durchlässigkeit von Zellen wird vital geändert werden können. Die Gefäßwand ist als Membranscheide zwischen der Blutflüssigkeit und den Gewebssäften zu denken. Welche Gewebe nun sind es, fragt *Schade*, die bei den Störungen der Blutkonstanten die überschüssigen Lösungsanteile aus dem Blut aufnehmen bzw. ein Defizit im Blut durch Abgabe von Substanz aus ihrer Masse heraus ergänzen? Die Ausgleichsvorgänge der Isotonie und Isoionie sind in erster Linie in extracellulären Depots aufzusuchen.

Aus der Kolloidchemie wissen wir, daß die Gallerten durch die Elektrolytzusammensetzung einer angrenzenden Außenlösung in der verschiedensten Weise zu beeinflussen sind. Die Konzentration wird erhöht, wenn die Kolloide mehr Wasser als Salze aufnehmen oder wenn sie die in ihrem eigenen Quellungswasser enthaltenen Salze abgeben. Die Konzentration der Außenlösung nimmt ab, wenn die Kolloide entquellend mehr Wasser als Salz austreten lassen oder Salz in bevorzugter Weise adsorbieren. Für die Ver-

hältnisse im Organismus wären nun noch folgende Momente aus der Kolloidchemie als besonders bemerkenswert hervorzuheben: Bei ein und demselben Kolloid kann die Art der Quellung und der Salzaufnahme noch durch dritte Stoffe sehr leicht beeinflußt werden. Durch geringe Verschiebungen im Wasserstoff- und Hydroxylionenbestand des Mediums kommt es oft zur völligen Umkehrung des Verhaltens. Am besten ist die regulatorische Beteiligung des extracellulären Bindegewebskolloides bei der Aufrechterhaltung der Wasserstoff-Hydroxylisoionie zu verstehen. Dieser Isoionie droht eine der wichtigsten Störungen aus dem Stoffwechsel der Zellen, da jede Zellarbeit zur Säurebildung (Kohlensäure) führt. Bei jedem Zustrom von Säuren treten die kollagenen Fasern physikochemisch in Wirkung. „Denn die kollagene Substanz, welche nach *Schade* auf jede, auch minimalste Säureanhäufung mit stärkster Quellung reagiert und als acidophil bekannt ist, hat die Fähigkeit, die umgebende Lösung durch Säureentzug zu entlasten.“ Durch die Adsorption seitens der kollagenen Fasern wird die Säurekonzentration im Gewebssaft minimal niedrig gehalten. Daraus ergibt sich von selbst ein Regulierungsmechanismus im menschlichen Körper. „Setzt man den Fall, daß der Abtransport zum Blute stockt oder aus dem Blute eine Säuerung erfolgt, so wird sofort auch die Abgabe von Säuredepots der Fasern sistieren bzw. sich rückläufig in eine Adsorptionsaufnahme verwandeln.“ Da im menschlichen Organismus die Gesamtmasse des Bindegewebes diejenige des Serums übertrifft, werden wir im Bindegewebe das vornehmlichste Regulationsorgan der Wasserstoff-Hydroxylisoionie zu erblicken haben. Schwache Säuren, wie z. B. die Kohlensäure, beeinflussen im eiweißhaltigen Medium die Bindungsverhältnisse von Ionen in den Alkalien entgegengesetzt gerichteter Weise. Säure führt Chloride und Phosphationen zum Teil in einen nicht diffusiblen Zustand über, während Alkalien die antagonistische Wirkung, d. h. eine Loslösung der vorher gebundenen Ionen, bewirken. Die kollagenen Fasern kann man direkt als Säurespeicher ansprechen. Die Regelung der Blutkonstanten im Zusammenspiel mit dem Gewebe stellt den Körper vor Aufgaben komplizierter Art, so daß *Schade* die Annahme, daß auf dem Nervenwege für den Körper eine Orientierung über den jeweiligen Stand der Konzentrationsverhältnisse erfolgen muß, als notwendig erachtet. *Schade* erblickt nun in den *Vater-Paccinischen* Körperchen spezifische, physikochemisch wirksame Neurobildungen, die er als Schwellsinns- oder Quellsinnsorgane anspricht. Wird nun das Bindegewebskolloid in seinen physikochemischen Funktionen insuffizient, so wird der ganze Körper nach zweifacher Richtung gefährdet. Einmal kann es direkt zu einer Störung in der Parenchymzelle kommen, indem dieselbe infolge der Störung im An- und Abtransport die für ihren

Stoffwechsel erforderlichen Substanzen vermißt, andrerseits kommt es zu einer Störung des Gleichgewichtszustandes des sie einschließenden Milieus. Für die Austauschprozesse, die sich zwischen Blut und Gewebe abspielen, werden die Verhältnisse der physikochemischen Kräfte auf beiden Seiten der Gefäßwand von größter Bedeutung sein. *Schade* vertritt die Ansicht, „daß die treibende Energie der hier stattfindenden Stoffaustausche im wesentlichen aus dem Gegenspiel der mechanischen und osmotischen und kolloidchemischen Kräfte der Flüssigkeitsmasse diesseits und jenseits der Gefäßwand resultiert, wobei die Stoffwechselverschiebungen dem jeweiligen örtlichen Energiegefälle nach Richtung und Umfang folgen." *Veil* verdanken wir die Feststellung, daß die physikalischen Eigenschaften des Bindegewebes mit dem Kolloidzustand der Strukturelemente in engem causalen Zusammenhang stehen. Mit den Quellungsverhältnissen des Gewebes stehen zwei das Gewebe charakterisierende Eigenschaften in Zusammenhang: Dehnbarkeit und Elastizität. Bei seröser Durchtränkung des Gewebes wird die Dehnbarkeit gesteigert, und die Elastizität wird mit zunehmendem Alter abnehmen, proportional der im Alter erfolgenden Entquellung des Gewebes. Der pastöse Habitus wird dem erethischen Habitus gegenüberzustellen sein. Das Myxödem wird vielleicht aus demselben Gesichtspunkt heraus seine Erklärung finden. Nach *M. H. Fischer* bedingt eine einfache Säurequellung der Organkolloide das klinische Bild des Ödems. Er sieht im Ödem nichts weiter als das Symptom einer Säuerung des Gewebes. Und nach *Schade* antwortet die Grundsubstanz des Bindegewebes sowohl bei jeder Zunahme der Alkalescenz als auch bei geringster Steigerung der Wasserstoffionenkonzentration mit einem ausgiebigen Anstieg der Quellung. Interessant und bemerkenswert sind die Quellungsanstiege, die man unter Theobromin und Coffein beobachten konnte, und die jüngst von *M. Veil* und *P. Spiro* festgelegte Wirkung des Theocins. Sie konnten zeigen, daß das Theocin unabhängig von den Nieren eine direkte Beeinflussung im Kochsalzaustausch, zugleich also eine Wasserverschiebung im Gewebe hervorrufe. Die für das Ödem charakteristische Wasseranhäufung wird sich demnach nur schwer von der gleichzeitigen Verschiebung im Salzhaushalt trennen lassen, wofür die klinisch häufig zu beobachtende starke Anreicherung von Kochsalz in ödematösen Geweben zu sprechen scheint.

Wie haben wir uns die durch Schilddrüse verstärkte Therapie zu erklären? *Eppingers* Vorstellungen über die Wirkung der Schilddrüsenmedikation als Beitrag zur Funktion der Schilddrüse. *Eppingers* Untersuchungen nahmen ihren Ausgang von den klinischen Erfahrungen, in welchen sich bei einzelnen Fällen von Ödem, die jeglicher Therapie trotzten, die Zufuhr von Schilddrüsentabletten als glänzendes Diureticum erwiesen hatte. Er legte sich vor allem, da es sich bei den Fällen von Ödem vorwiegend um Verhältnisse des Wasser- und Kochsalzstoffwechsels handelt, die Frage

vor, ob dem Thyreoidin die Bedeutung eines wahren Diureticums zukomme, also ob der Angriffspunkt in der Niere zu suchen sei. Er konnte feststellen, daß sich im Tierversuch Wasser und Salz im thyreopriven Körper viel länger aufhalten und langsamer zur Ausscheidung gelangen als bei demselben Tier vor der Schilddrüsenexstirpation. Nach *Magnus* stellt das Unterhautzellgewebe das Chlordepot des Körpers dar. Es zeigte sich, daß nicht nur Wasser, sondern auch Kochsalz, das dem Tier per os gereicht wurde, bald schneller, bald langsamer den Körper verläßt, je nachdem, ob die Thyreoidea vorhanden ist, vermehrt arbeitet oder fehlt. Dabei zeigt es sich, daß ein Plus an Schilddrüse die Geschwindigkeit des Wasser- und Salzexportes beschleunigt, ein Minus derselben den normalen Lauf stark verzögert. Injizierte man nun Kochsalz subcutan, so fand eine sichtbare Hemmung der Resorption statt. Da sich *Eppinger* von einer spezifischen Wirkung des Schilddrüsenapparates auf die Nierenfunktion nicht überzeugen konnte, war mit der Möglichkeit zu rechnen, den Angriffspunkt der Schilddrüsenwirkung dorthin zu verlegen, wo physiologischerweise das Kochsalz und auch das Wasser zurückgehalten wurde, nämlich in den Depots der Haut. *Eppinger* untersuchte nun analog den Versuchen an Hunden das Verhalten der Schilddrüse auf den Wasser- und Salzstoffwechsel vor allem bei nierengesunden Menschen. Es zeigte sich ein Unterschied, je nachdem ob das Wasser bzw. das Kochsalz subcutan oder per os verabreicht wurde. Im ersteren Falle eine langsame Resorption gegenüber dem letzteren. Es ließ sich nachweisen, daß auch beim normalen Menschen durch Verfütterung von Thyreoidea die Geschwindigkeit, mit der das Kochsalz den Körper durcheilt, zu steigern sei. Der nächste Schritt war nun der, daß *Eppinger* die am normalen Menschen erhobenen Befunde bei Schilddrüsenkranken überprüfte. Dafür kamen Basedowiker und Myxödematöse in Betracht.

Beim Basedowiker findet sich im Körper für das Kochsalz ein geringer Halt, dasselbe passiert rascher als bei normalen Menschen. Beim Myxödempatienten verweilt das Kochsalz im Körper länger, was ebenfalls mit dem Experiment übereinstimmt. Aus diesen Versuchen konnte nun geschlossen werden, daß auch beim Menschen ein Plus an Thyreoidea imstande sei, das Zirkulieren des Salzes und wahrscheinlich auch das des Wassers in regeren Fluß zu bringen, während beim Hypothyreotiker das Kochsalz scheinbar zurückgehalten wird. Es fand sich also beim menschlichen Myxödem sowie beim thyreopriven Hund die gleiche Störung im Sinne eines trägeren Salztransportes. Beim thyreopriven Tier sowie beim myxödematösen Menschen findet die Verschiebung der in den Geweben enthaltenen Flüssigkeitsmengen und der in ihnen aufgestapelten Salze langsamer statt.

Es war nun interessant, die Verhältnisse für Nephritis zu überprüfen und daraus auf die bestehende Hautfunktion zu schließen. Während normal das subcutan injizierte Kochsalz innerhalb von 24 Stunden im Harn ausgeschieden wird, fand sich bei Nephritikern per os verabreichtes Kochsalz prompt ausgeschieden und eine Hemmung in der Ausscheidung bei subcutan injizierten. Da für beide Fälle die gleiche Nierenstörung vorhanden war, mußte die Funktionsstörung, die für die träge Ausscheidung des subcutan injizierten Salzes verantwortlich zu machen ist, nicht allein im Nierenparenchym, sondern an jenen Stellen gesucht werden, an denen die Salzlösung injiziert wurde, nämlich im Unterhautzellgewebe. Dabei ist es interessant, daß *Eppinger* bei einem Fall von Raynaud deutliche Unterschiede in der Ausscheidung des Kochsalzes zwischen subcutaner und oraler Zufuhr konstatieren konnte. Das oral verabreichte verließ den Körper schneller als normal, während das subcutan verabreichte die niedrigsten Werte zeigte. So wurde *Eppinger* zu der Anschauung gedrängt, der Schilddrüse einen protegierenden Faktor für die Transportverhältnisse im Gewebe beizumessen und eine Salzwanderung aus dem Blut in die Gewebe zu supponieren.

Injiziert man nach *Hamburger* hypertonische Lösungen in großer Menge intravenös, so gewinnt das Blutserum sehr rasch seinen ursprünglichen osmotischen Druck. In dieser Zeit, in der dies bereits geschieht, können unmöglich die Nieren allein den Ausgleich besorgt haben, sondern es wird die Annahme als gerechtfertigt erscheinen, dem Gewebe diese Fähigkeit zuzusprechen, Salze aus dem Blut herauszuziehen, wodurch es ermöglicht wird, die ursprüngliche

Beschaffenheit des Blutes dauernd zu erhalten. *Magnus* konnte den direkten chemischen Beweis für das Überwandern von Kochsalz in das Gewebe nach Injektionen von hypertonischen Salzlösungen erbringen. Diese Analysen ergaben, daß die Haut jenes Organ darstellt, in welches am meisten Kochsalz wandert. Nachdem das gleiche Verhalten für Glaubersalz erwiesen war, untersuchte *Eppinger* die Frage, inwieweit auch andere Substanzen aus dem Blut in das Gewebe übertreten.

Eine solche Wanderung intravenös injizierter Substanzen ins Gewebe sieht man nicht nur bei Salzen, sondern auch bei Körpern, von denen einzelne als Nahrungsmittel dem Organismus zugeführt werden. *O. Schwarz* und *E. Pulay* zeigten, daß Milchzucker ebenfalls in die Gewebe eintreten und verschieden lang außerhalb der Blutbahn verweilen kann. Es ließen sich Unterschiede bei normalen und künstlich nierenkranken bzw. nephrektomierten Tieren feststellen. Auch vom Traubenzucker erscheint der größte Teil im Gewebe. *Slight* und *Meyer* injizierten Tieren Aminosäuren in den Kreislauf; die injizierten Substanzen gelangen durch das Gewebe zur Absorption, ohne dabei die geringsten Veränderungen zu erfahren, so daß die Wanderung aus den Blutgefäßen in die Gewebe auch für die Abbauprodukte des Eiweißes Geltung hat. Nach *Eppinger* gelangt ein großer Teil des injizierten Salzes zur vorübergehenden Ablagerung ins Gewebe und er ist der Meinung, daß auch für alle anderen Substanzen, nicht nur für das Kochsalz, das er in Hinblick auf die Ödemfrage für seine Versuchsanordnung gewählt hatte, sich in gleicher Weise eine Wanderung ins Gewebe hätte nachweisen lassen. Und so gelangte *Eppinger* auf Grund seiner Untersuchungen zu der auch für die Dermatologie eminent bedeutungsvollen Feststellung, daß die „Haut und ihre Anhänge nicht nur Depots darstellen, sondern vor allem Organe sind, die ihren eigenen Stoffwechsel besitzen. Und schon unter physiologischen Verhältnissen existiert in der Haut ein fortwährendes Kommen und Gehen der Flüssigkeiten und natürlich auch der gelösten Bestandteile". Das Sekret der Schilddrüse scheint nun ein Stimulans fast aller Zellen unseres Organismus darzustellen, da bei Fehlen der Thyreoidea celluläre Vorgänge viel langsamer verlaufen: Wachstumsstörungen bei thyreopriv jugendlichen Tieren, schlechte Wundheilung bei schilddrüsenlosen Hunden, auf der anderen Seite die Beschleunigung der Wundheilung durch Hinzufügen von Schilddrüsensubstanz nach Angaben *Eppingers*.

Nach dieser Richtung hin ist ein Versuch über die Stickstoffbilanz, den *Eppinger* anführt, interessant, weil er zeigt, daß der Schilddrüse bzw. ihrem Sekret tatsächlich die Funktion zuzukommen scheint, die Gewebszellen schneller oder langsamer arbeiten zu lassen. Der Versuch erweist, daß der Basedowiker verabreichtes Fleisch viel rascher verarbeitet und die Stoffwechselschlacken des Eiweißes viel schneller zur Exportierung bringt als der Myxödemkranke. Der Myxödemkranke scheint eine trägere Zelltätigkeit zu haben und dadurch die Stoffe länger im Gewebe zu retinieren. Dieser Versuch gibt einen Hinweis, daß die gleichen Verhältnisse, wie sie *Eppinger* für Wasser und Chlorionen zeigen konnte, auch für andere Substanzen Gültigkeit haben. Es verlauft der ganze Prozeß beim Hyperthyreotiker schneller als beim Mxyödematösen. Nach *Ascher* haben gewisse Gewebe die Fähigkeit, den Fluß von Wasser und Salz durch unseren Organismus hemmend zu beeinflussen. Dafür sprechen Fütterungsversuche an Blasenfisteltieren. Es ließ sich zeigen, daß nach Fütterung von Thyreoidea per os verabreichtes Wasser nach drei Stunden völlig ausgeschieden wird, während bei thyreopriv gemachten Tieren nur die Hälfte der Norm nach drei Stunden im Harn erscheint. Das gleiche ergaben Versuche mit Salz. Die Versuche sprechen im Sinne der Vorstellung von *Starling*, *Hohenstein* und *Ascher*, nach welcher Schilddrüsenfütterung die Zelltätigkeit erhöht, wodurch ein rascherer Austausch zwischen Gewebsflüssigkeit und Blutplasma zustande kommt. Ein Großteil des Wassers und des Salzes gelangt aus dem Darmkanal in das Blut, von hier in die intercellularen Räume der verschiedenen Körperpartien, in denen nun all diese Stoffe verschieden lang retiniert bleiben, ganz unabhängig von der Nierenfunktion. Als auf diese Retentionsverhältnisse von großem Einfluß erwies sich die Thyreoidea.

Eppinger schließt aus seinen Versuchen, daß der Schilddrüse Bedeutung für die Symptombildung zukomme, und zwar werden verschiedene Individuen auf die gleiche Noxe, je nachdem die Schilddrüse hyper- oder hypofunktioniert, verschieden reagieren.

Eine weitere prinzipielle Feststellung der *Eppinger*schen Versuche war darin gelegen, daß, gegen die herrschende Auffassung, das wesentliche Moment in der Pathogenese des Ödems, so wie es bei den verschiedensten pathologischen Vorgängen zu beobachten ist — nicht in einer gesteigerten sondern vielmehr in einer qualitativ geänderten Permeabilität der Capillarwanderungen zu erblicken sein wird. Das Krankhafte erblickt *Eppinger* ebenfalls in einer Änderung der Durchlässigkeitsverhältnisse der Gefäßwandungen, aber im Sinne einer qualitativen Funktionsstörung derselben. Während die normale Wandung nur wenig oder gar kein Eiweiß durchläßt, läßt die Gefäßwand unter pathologischen Umständen Blutplasma durchsickern. Und so sieht *Eppinger* das Ödem bei Nierenerkrankungen als auf einer Albuminurie des Gewebes beruhend an.

Durch den Umstand, daß durch Verfütterung von Schilddrüse die Zellen die vorgelagerten Nahrungsbestandteile rascher in Arbeit nehmen, können die durch die Quellung gebundenen Salze, ebenso wie das Wasser, in Freiheit gelangen und für die Ausscheidung durch die Nieren disponibel werden. Unter krankhaften Bedingungen werden nach *Eppinger* Salze und Wasser in den Geweben durch kolloidale Körper festgehalten, die vielleicht durch pathologische Zustände in die Gewebsspalten gelangt sind. So führt *Eppinger* den Begriff der Albuminurie ins Gewebe ein, ein für Fragen in der Pathogenese der Dermatosen, wie mir scheint, höchst bedeutender neuer Gesichtspunkt.

Starling zeigte, daß nach Einlegen einer Tierextremität in heißes Wasser aus der betreffenden Lymphfistel Flüssigkeit zu entleeren war, welche viel eiweißreicher geworden war als vorher. Ein Beweis für die Änderungen des Eiweißstoffwechsels im Gewebe bei entzündlichen Prozessen. Der Tenor der ganzen *Eppinger*schen Arbeit ist demnach darin zu suchen: „Zucker, Aminosäuren, Wasser und Salze wie alle für den Organismus in Frage kommenden Substanzen, müssen in den Räumen zwischen Blutcapillaren und Zellen vorübergehend haltmachen, bevor sie von den Zellen zur Resorption gelangen. Das Unterhautzellgewebe, der ganze Komplex der intercellulären Gewebsräume, spielen die Rolle eines großen Schwammorgans, das die Substanzen bald schneller ausscheidet, bald länger retiniert. Die Regulation im Sinne der Geschwindigkeit, mit der dieses Schwammorgan arbeitet, steht unter dem Einfluß der Schilddrüse, wobei vielleicht ein gewisser Gehalt an Gewebskolloiden notwendig sein dürfte, damit die den Zellen vorgelagerten Moleküle nicht sofort wieder verloren gehen."

Überblicken wir diese hier entwickelten *Eppinger*schen Vorstellungen, so werden wir ihre Bedeutung nicht nur für allgemein pathologische Fragen, sondern für unsere uns im besonderen interessierenden, dem Problem der Hautfunktion entstammenden, anerkennen müssen.

Eppinger konnte nachweisen, daß der Thyreoideatherapie diuretische Wirkung zukommt, und konnte weiters feststellen, daß der Angriffspunkt nicht in der Niere liege, sondern daß das Diureticum seinen Angriffspunkt dort habe, wo sich das größte Depot für Wasser und Kochsalz befindet, nämlich im Unterhautzellgewebe.

X. Reststickstoff und Eiweißstoffwechsel.

Unter Blutreststickstoff versteht man die Summe jener Stickstoffsubstanzen, welche im Blut nach Ausfällung der Eiweißkörper zurückbleiben. Sie stellen die nicht koagulablen stickstoffhaltigen Substanzen dar. Der Stickstoff kommt in nicht koagulabler Form im normalen Serum zu zirka 0·02 bis 0·05% vor. Besonders hohe Werte wurden bei Nephritis und chronischer Urämie gefunden.

Die Höhe des Reststickstoffes steht dabei in keinem direktem Zusammenhang mit der Urämie, da oft bei akuter Urämie normale Werte gefunden wurden. In Fällen von Pneumonie wurden Zahlen von 0·2 bis 0·12% festgestellt. Der höchste Wert findet sich von *Joachim* in einem Falle von Pfortaderthrombose angegeben, und zwar bis 42% des Gesamtstickstoffes. Die Menge des Reststickstoffes hat als Maßstab für die Retention von Abbauprodukten im Organismus Bedeutung. Dabei hat man neben der Bestimmung der Gesamtmenge des Reststickstoffes auch naturgemäß den einzelnen Bestandteilen desselben Beachtung geschenkt. Dieselben teilen sich in Verdauungsprodukte und stickstoffhaltige Harnbestandteile.

E. Ludwig, *Freund* und *Obermeyer* wiesen im Leichenblut von Leukämie Deuteroalbumose nach. Bei einigen frischen Fällen von Leukämie wurde der Befund von *Jaksch* bestätigt. Hingegen vermißte *Erben* im sterilen Blut von Leukämie Albumosen, *Schum* fand dei Schrumpfniere und perniziöser Anämie Albumosen, *Freund* bei Sarkomen und in einem Falle multipler Myelome konnte der *Bence-Johns*sche Eiweißkörper nachgewiesen werden. Bei Hungertieren fanden *Embden* und *Knoop*, wie *Mancini* Albumosen. *Hohlweg* und *Maier* nehmen an, daß im Verdauungsblut nur die durch Tannin nicht fällbaren Anteile der stickstoffhaltigen Substanzen reichlich vermehrt seien.

Die erste systematische Darstellung über die Verhältnisse des Reststickstoffes findet sich bei *Strauss*. Beim gesunden Menschen soll der Rest-N in 100 cm^3 Serum 20 bis 55 *mg* betragen. Die Menge desselben ist abhängig vom Ernährungszustand im allgemeinen und vom Eiweißgehalt der Nahrung im besonderen. Der Hauptteil des Rest-N wird vom Harnstoff repräsentiert, und zwar in der Höhe von 53·5 bis 75%. Der Rest-N kann auf beträchtliche Werte steigen, namentlich bei akut entzündlichen Nierenprozessen, sekundärer Schrumpfniere, Sklerose der kleinen Nierenarterien und bei allen pathologischen, den Eiweißstoffwechsel treffenden Zuständen, die zu einem Zerfall der Eiweißkörper führen. Wir verdanken namentlich den Beobachtungen von *Monakow* und *Lichtwitz* die Feststellung, daß das Blut nicht den hauptsächlichsten Ort der Rest-N-Zurückhaltung darstellt, da selbst bei erheblicher Retention desselben die Blutwerte normal sein können. *Monakow* und *v. Noorden* vertreten die Auffassung, daß der Rest-N-Gehalt im Blut erst nach voller Sättigung im Gewebe steigt. Für die Praxis müssen wir die Resultate dahin zusammenfassen, daß normale Werte von Rest-N im Blut weder für eine normale Ausscheidung noch gegen eine Retention desselben sprechen. Erhöhte Rest-N-Werte sind das sichere Zeichen einer bestehenden Retention.

Mit der Besprechung des Rest-N tangieren wir unwillkürlich den Eiweißstoffwechsel, der ja für das Blut, wenn wir von den ver-

einzelten Untersuchungen über das Vorhandensein von Albumosen in demselben absehen wollen, vorwiegend durch den Rest-N vertreten wird.

Das Eiweiß repräsentiert den prinzipiellen Bestandteil im Protoplasma aller Gewebe. Ein Bruchteil desselben gelangt regelmäßig zur Abnutzung und dadurch zur Regeneration. Die Regeneration erfolgt durch Zufuhr von Eiweiß in den Organismus, weiters durch physiologische Vorgänge in demselben, die zu einem Ansatz von Eiweiß führen. Die Eiweißnahrung zeichnet sich von den übrigen Nahrungsmitteln durch den Gehalt an Stickstoff aus. Bei seiner Verbrennung im Körper bildet nämlich das Eiweiß als wichtigstes Endprodukt den Harnstoff, der durch die Nieren ausgeschieden wird. Die Ausscheidung erfolgt etwa zwölf Stunden nach einer reichlichen Eiweißmahlzeit. Neben Harnstoff werden stickstoffhaltige Endprodukte, wie das Glykokoll und das Ammoniak durch den Kot, den Schweiß, durch die Schuppen der Epidermis, durch die Haare und Nägel ausgeschieden. Bei völliger Nahrungsentziehung stellt sich schon nach wenigen Tagen eine konstante N-Ausscheidung ein. Das über den Bedarf zugeführte Eiweiß wird verbrannt, der eintretende Eiweißansatz entstammt aber nicht der Nahrung, sondern hängt mit Wachstums- und klimatischen Verhältnissen und nicht zuletzt mit der Tätigkeit, also mit Arbeit bzw. Ruhe zusammen. Befördernd wirken starkes Wachstum und Muskelarbeit.

Man spricht von einer positiven N-Bilanz, wenn in diesen Fällen die Einnahme an Stickstoff die Ausgaben überwiegt.

Endlich sind pathologische Faktoren, wie Unterernährung und schwerkonsumierende Erkrankungen, von weitgehendem direkten Einfluß auf die N-Bilanz.

Eiweißverluste stellen sich bei ungenügender Nahrung, bei Neubildungen, neoplasmatischen und exsudativen Prozessen ein. Entleerungen seröser Ergüsse gehen oftmals mit enormen Eiweißverlusten einher. Fieber führt zu einem erhöhten Eiweißzerfall.

Auch die Tätigkeit des inkretorischen Drüsensystems nimmt auf den Eiweißstoffwechsel direkten Einfluß. Vor allem führt die Schilddrüse bei erhöhter Funktion zu erhöhter Eiweißzersetzung. Dabei lassen sich Perioden negativer N-Bilanz aufzeigen. Dieses Moment verdient besondere Beachtung, und zwar vor allem im Hinblick auf die vielgeübte Schilddrüsentherapie, da die Verabreichung von thyreoidaler Substanz zu erhöhtem Eiweißabbau führen kann.

In diesem Zusammenhang müssen noch Intoxikations- und kachektische Zustände erwähnt werden.

Weiters kann aber auch die N-Bilanz gestört sein, indem die Ausscheidungsverhältnisse Störungen aufweisen, ohne daß die Eiweißzersetzung bzw. der Eiweißstoffwechsel selbst gestört zu

sein braucht. Hier sind es vor allem Veränderungen an den Nieren selbst.

All diesen quantitativen Veränderungen im Eiweißstoffwechsel werden die qualitativen gegenüberzuhalten sein.

Nach *Abderhalden* kann man heute mit Sicherheit annehmen, daß sich der Abbau des Eiweißes im Organismus über die gleichen Stufen hinweg vollzieht wie seine Aufspaltung im Darm. Bei der Spaltung liefert das Eiweiß Albumosen, Polypeptide und Aminosäuren. Während bei hydrolytischer Spaltung von Organeiweiß bloß Diaminosäuren gefunden werden, werden Albumosen und Peptone zu Aminosäuren, Fettsäuren, Schwefel- und Kohlenwasserstoff weiter abgebaut. Dabei bilden sich Nucleinsäuren, die bei ihrem Zerfall Phosphorsäure und Purinbasen geben.

Die hydrolytische Spaltung der Polypeptide erfolgt durch Encyme, welche in jeder Zelle des tierischen Organismus vorkommen.

Auf Grund seiner berühmten Untersuchungen postulierte *Frerich* einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Aminosäuren und Erkrankungen im Leberparenchym. Es fanden sich nämlich sowohl bei Phosphorvergiftung als auch bei akuter gelber Leberatrophie verschiedenartige Zersetzungsprodukte des Eiweißmoleküls, verschiedene Arten von Albumosen, wie Leucin, Thyreosin und Lysin. Zuweilen kann die Menge dieser Substanzen im Blute hohe Werte erreichen; ja die Werte können manchmal so hoch sein, daß die Annahme nicht aufrecht zu erhalten sein wird, dieselben allein als aus der Leber herrührend anzusprechen. Man wird den Ursprung dieser Substanzen in anderen Geweben suchen müssen.

Wenn wir sagten, daß die Eiweißkörper im wesentlichen im Körper zu Harnstoff verbrennen, so bedarf dies insofern einer Korrektur, als der Harnstoff nur jenen Teil von Ammoniak repräsentiert, der für die Neutralisation von im Organismus entstehenden Säuren keine weitere Verwendung mehr findet.

Von einer Seite von Autoren wird die Annahme verfochten, daß auch die Ammoniakbildung ihren Sitz in der Leber habe und daher werden Änderungen in der Bildung der Eiweißzersetzungsprodukte mit Erkrankungen der Leber in einen Zusammenhang gebracht. *Glässner* vertritt die Anschauung, daß die bei Lebererkrankungen eingeführten Aminosäuren nur zum Teil wieder als solche ausgeschieden werden, während eine normal funktionierende Leber Aminosäuren völlig in Harnstoff umwandelt.

Zu den Stoffwechselanomalien, bei welchen es sich um qualitative Veränderungen im Eiweißabbau handelt, zählen all jene Störungen, welche wir mit *F. Kraus* unter den Begriff der Aminosäurendiathesen subsummieren.

Als Aminosäurediathese führen wir die Alkaptonurie, Cystinurie und Diaminurie. Unter Alkaptonurie fassen wir einen Zustand auf,

BOSTON MEDICAL LIBRARY JUL 10 1923

in welchem der Harn Homogentisinsäure ausscheidet und bei welchem Alkaptonsäuren zuweilen im Blutplasma, im Schweiß und im Sekret der Talgdrüsen nachzuweisen sind. So sahen *Allard* und *Grozs* schlechte Wundheilung bei Alkaptonurikern.

Weiters wird zwischen der Ochronose und der Alkaptonurie ein Zusammenhang angenommen und die Gelenkstörungen bei derartigen Erkrankungen direkt als eine Arthritis alcaptonurica angesehen. Bei diesen Zuständen handelt es sich um aromatische Oxysäuren, welche im Intermediärstoffwechsel entstehen; ihre Ursache ist in einer Beeinträchtigung der Fähigkeit des Organismus gelegen, Thyrosin und Phenylalanin abzubauen.

Bei der Cystinurie, bei welcher es zur Ausscheidung von Cystin kommt, handelt es sich im wesentlichen um eine Störung im Stoffwechsel der Aminosäuren der Fettreihen. Diese Störung kann exogen und endogen bedingt sein. Da normal das Cystin zum Taurin in der Leber abgebaut wird, so wird auch als Sitz dieser Erkrankung vor allem die Leber angenommen. Neuere Untersuchungen zeigten aber, daß Störungen bei Kranken mit Cystinurie nicht in allen Fällen auf die Zersetzung der Diaminosäuren beschränkt bleiben, da solche Kranke das Vermögen, die mit der Nahrung zugeführten Monoaminosäuren zu verbrennen, verloren haben und sich im Harn solcher Kranker Leucin, Thyrosin und Asparaginsäure finden.

XI. Zucker. — Kohlenhydratstoffwechsel.

Im Organismus bildet sich unaufhörlich Traubenzucker, welcher stets in gleichen Mengen im Blut vorkommt. Der Zuckergehalt des Blutes beträgt bei gesunden Menschen ungefähr 0·08 bis 0·1% Zucker, an welcher Menge peinlichst festgehalten wird. Nach *Ernst Freund* und *Trinkler* findet sich bei Anämie infolge von Carcinom Steigerung des Zuckergehaltes im Blut, ebenso erwähnt *Donatti* eine Zunahme des Blutzuckers bei malignen Tumoren. Auf mikrochemischem Wege wurde der Glykogengehalt des Blutes von *Gabriczewski*, *Czerny*, *Livierato*, *Kaminer*, *Hofbauer* bestimmt, und zwar bei Fällen von Anämie infolge Magencarcinoms, bei schweren chronischen Intoxikationszuständen, in Fällen von perniziöser Anämie und Leukämie, Chlorose, Pseudoleukämie und anderen Zuständen. In letzter Zeit wurde auch der Frage des Blutzuckers in der Nierenpathologie erhöhtes Interesse zugewendet. Nach *Lepin, Achard* wurde abnorm hoher Zuckergehalt des Blutserums bei Nephritiden gefunden. Andrerseits wurden durch *Bock*, *Trinkler*, *Strauss* in zahlreichen Untersuchungen sowohl im Blutserum als auch in Transsudaten und Ödemflüssigkeiten bei Nierenkranken normale Werte gefunden, welche zwischen 0·05 und 0·15% schwankten. *v. Noorden* fand in den von ihm untersuchten Fällen

0·08 bis 0·09%. Nach *v. Noorden* soll bei Nephritikern für die Vermehrung des Blutzuckers keinerlei Grund vorliegen. Der Fall von *Achard*, welcher im Blut 0·51% Zucker erwies, war bereits früher diabetisch. *Strauss* fand im Blutserum von Nierenkranken Lävulose, nachdem schon vorher *Pickardt* aus der Klinik *v. Noordens* in Ascites und Pleuraexsudaten Lävulose gefunden hatte.

Beim Diabetes wurde von *P. Ehrlich* und *G. Gabriczewski* Glykogen im Blut vermehrt gefunden. Dasselbe befand sich teils innerhalb der Leukocyten, teils frei im Plasma schwimmend. Seit *Claude Bernard* wird die Glykosurie, d. h. die Ausscheidung des Zuckers aus der Niere, aus der Hyperglykämie erklärt. Nach den Forschungen von *Pavy*, *Segen* und namentlich *Naunyn* spricht man von Hyperglykämie bei Werten, welche 1·5% übersteigen. Die Reduktionskraft des normalen Menschenblutes soll nach *Naunyn* 0·8 bis 0·9% Traubenzucker entsprechen. Nach *v. Noorden* und seiner Schule kann aber bereits ein Wert von 1% Traubenzucker Hyperglykämie bedeuten. Im Diabetes des Menschen sind bedeutend höhere Zahlen gefunden worden. Wir finden 3 bis 4% von verschiedenen Autoren angegeben, die höchsten Werte mit 7% von *Naunyn* und 10·6% durch *Lepine*. *v. Noorden* gab 8·5 und 10·1% an. Folgende Tabelle, welche wir *v. Noorden* entnehmen, zeigt den Blutzuckergehalt der Patienten, welche durch antidiabetische Diät aglykosurisch gemacht worden waren oder höchstens noch unmeßbare Spuren von Zucker ausscheiden.

Dauer des Diabetes	Blutzucker
mehr als 10 Jahre	1·89‰ (2 Bestimmungen)
4—5 „	1·75‰ (2 „)
1—3 „	1·43‰ (2 „)
geringer als 1 Jahr	1·09‰ (5 „)

Dabei muß betont werden, daß die quantitative Blutzuckeranalyse zu den empfindlichsten Aufgaben in der klinischen Chemie zählt und daher die Resultate verschiedener Autoren untereinander nicht leichterdings zu vergleichen sein werden. *v. Noorden* vertritt die Auffassung, daß die Glykosurie das Resultat der Glykämie sei. Im Beginn der diabetischen Krankheit konnte an der Klinik *v. Noorden* gezeigt werden, daß Glykosurie ohne wesentliche Hyperglykämie die Regel ist.

Was führt nun zur Überladung des Blutes mit Zucker? Die Quellen des Blutzuckers werden außer dem Nahrungskohlenhydrat sicher auch das Eiweißmolekül und die Fette darstellen.

Was lehrt das Experiment über die Hyperglykämie?

Sämtliche Versuche haben ihren Ausgang von der berühmten *Claude Bernard*schen Piqûre genommen. *Claude Bernard* zeigte,

daß nach Einstich an der Spitze des Calamus scriptorius im vierten Ventrikel bei Tieren eine mehrstündige Glykosurie auftritt. Nach Ablauf derselben wurde die Leber glykogenfrei angetroffen. Wird aber die Leber vor der Piqûre an Glykogen freigemacht, so bleibt die Glykosurie aus. Dies kann erzielt werden durch Hungern, fieberhafte Erkrankung, Strychninvergiftung und Unterbindung des Ductus choledochus. *E. Pflüger* deutet die Befunde dahin, daß von der gereizten Stelle im Zentralnervensystem durch die Bahnen des Nervus splanchnicus die Leber zentrifugal erregt werde, welche Erregung durch eine Ausschüttung des Glykogenvorrates beantwortet wird. Dabei herrscht keine Einigung über den Verlauf dieser Bahnen. Nach der Auffassung der einen soll die Erregung in den Gefäßnerven vor sich gehen, andere halten an einer direkten Einwirkung der nervösen Erregung auf die Zellen der Leber fest, und schließlich wollen andere eine direkte Beeinflussung zwischen Nervensystem und Pankreas annehmen. Das Glykogen verläßt die Zellen als Traubenzucker, indem zuerst Hyperglykämie und nachher Glykosurie entsteht (*v. Noorden* zit.).

Heute wird als erwiesen angenommen, daß bei dem in der Leber sich abspielenden Prozeß das diastatische Ferment der Leberzellen in Wirksamkeit tritt. Mit Sicherheit ist bisher bloß das Leberglykogen als Quelle der Zuckerstichglykosurie nachgewiesen. Seit *Claude Bernard* wurde dieses Thema immer wieder Ausgangspunkt neuer Untersuchungen. So wurden die verschiedensten Experimente angestellt, und sowohl mit Zerstörung als auch mit Reizung im Nervensystem gearbeitet. Zumeist wurden die oberen und unteren sympathischen Halsganglien, erstes Brustganglion, Bauchganglien zerstört.

Außer den grobmechanischen Läsionen der Nerven wurde durch Verabreichung von Giften, wie Kohlenoxyd, Schwefelkohlenstoff, Salzsäure, Theobromin- und Coffeinpräparaten, Strychnin, Morphin, Amylnitrit u. a., Glykosurie erzeugt. Gewöhnlich dauerte die Glykosurie nur einige Stunden und in den seltensten Fällen zog sie sich über Tage hin. *Claude Bernard* hatte bereits gefunden, daß die Hyperglykämie durch Asphyxie bewirkt wird, und zwar sowohl durch äußere, wie durch innere Erstickung (Hyperglykämie und Glykosurie nach Kohlenoxydvergiftung). All diese Versuche konnten aber eine Klärung in diese Frage nicht bringen.

Was lehrt nun die Klinik? In der menschlichen Pathologie beobachtet man verschiedenartige Glykosurien, und es liegt nahe, für manche Formen derselben zur Erklärung auf tierexperimentelle Erfahrungen zurückzugreifen. So wurde Glykosurie bei Commotio cerebri, Apoplexie, nach Gallensteinkolik, nach Morphin-, Amylnitrit- und anderen Vergiftungen beobachtet. All diese Glykosurien sind durch ihr transitorisches Auf-

treten charakterisiert. Dabei wurde von einer Reihe von Autoren die Ansicht vertreten, in jenen Fällen, welche auf irgendeinen Reiz hin mit Glykosurie reagierten, das Bestehen eines latenten Diabetes anzunehmen. Jedenfalls lehren die Versuche und die klinischen Beobachtungen eindeutig, daß besondere Umstände nötig sein werden, um einen Menschen zu einer hepatogenen Glykosurie zu bringen. *v. Noorden* warnt mehrfach, transitorisch neurogene oder psychogene Glykosurien als etwas Gleichgültiges hinzunehmen, sondern fordert vor allem, jeden dieser Fälle als beginnenden Diabetes zu betrachten und denselben nach allen Richtungen hin klinisch zu beobachten. Denn auch für die transitorischen Glykosurien des Menschen wird es nicht von der Hand zu weisen sein, an eine, wenn auch nur vorübergehende Funktionsstörung im Pankreas zu denken. Da nach *v. Noorden* ein wesentlicher Unterschied zwischen neurogenem und echtem Diabetes nicht besteht, so muß nach ihm entweder ein j e d e r oder überhaupt k e i n Diabetes als neurogen bedingt angesprochen werden.

Freund fand im Blute von Krebskranken regelmäßig einen erhöhten Zuckergehalt, und zwar bis zu 0·33%. *Trinkler*, der 120 Fälle untersuchte, bestätigte diese Angabe.

v. Mering zeigte uns im Phloridzin ein Glykosid, nach dessen Darreichung sich wohl Glykosurie einstellt, der Zuckergehalt des Blutes aber vermindert ist. Ferner gibt es Fälle, bei welchen eine Ausscheidung von Zucker erfolgt, ohne daß der Zuckergehalt des Blutes erhöht ist, ja *Lüthje* hatte eine Verminderung des Blutzuckers bei einem derartigen Kranken nachgewiesen. Für diese, allerdings seltenen Fälle wird eine Erkrankung der Nieren supponiert. Man spricht vom r e n a l e n D i a b e t e s. Andrerseits finden sich Fälle mit h o h e n B l u t z u c k e r w e r t e n o h n e G l y k o s u r i e; dies wurde durch *J. Neubauer* für Nierenerkrankungen mit Hypertonien festgestellt. Ferner wurde eine Vermehrung des Blutzuckers bei der durch Adrenalin bedingten Glykosurie von *Blum* beschrieben und eingehend studiert. Es herrscht die Annahme, daß das Adrenalin den Zucker mobilisiere und die im Blut auftretende Zuckermenge direkt proportional zur wirksamen Adrenalinmenge sei und auch vom Glykogendepot der Tiere abhänge. In diesem Zusammenhang seien die sehr interessanten Befunde von *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger* erwähnt, welche beim pankreaslosen Tier nach Zufuhr von Adrenalin die Glykosurie noch stark erhöht fanden.

Lichtwitz beobachtete erhebliche Glykosurie in einem Falle von akuter Poliomyelitis. Sepsis, Erysipel, Pneumonie und Tetanus ergeben hohe Blutzuckerwerte, vielleicht fällt der Dyspnoe ein wesentlicher Anteil daran zu; möglicherweise besteht bei einem großen Teil der Fälle eine Schädigung der Leberfunktion. Bei Fiebernden, aber auch bei

Infektionskranken ohne Temperaturerhöhung besteht nach Zufuhr von 100 *g* Glykose eine höhere Steigerung des Blutzuckergehaltes als bei Gesunden. Sowie die febrile Albuminurie Ausdruck einer leichten Nierenparenchymschädigung ist, kann man aus Anomalien des Kohlenhydratstoffwechsels auf eine Funktionsstörung der Leber schließen. Für einen solchen Zusammenhang spricht das Parallelgehen von febriler Hyperglykämie und starker Urobilinurie. Bei künstlicher Hyperthermie, ebenso bei Abküblung besteht Hyperglykämie. Vielleicht hängt die Hyperglykämie bei Nephritis mit der Urämie zusammen und findet aus der bestehenden Asphyxie ihre Erklärung. Nach *E. Neubauer*s Untersuchungen ist es zu bezweifeln, ob nach doppelseitiger Nephrektomie Hyperglykämie auftritt. Bei Morbus Addisonii wurde Hypoglykämie festgestellt.

Der Diabetes mellitus stellt demnach eine Erkrankung dar, die dahin zu charakterisieren wäre: 1. Ausscheidung von Traubenzucker durch den Harn über das normale Maß, ohne daß eine stärkere Aufnahme von Zucker mit der Nahrung nachweisbar wäre. Die diabetische Glykosurie soll nach der gegenwärtigen Auffassung durch die Hyperglykämie bedingt sein. Über diese Probleme sind die Akten noch nicht geschlossen, und man muß *Friedrich Müller* in der Forderung beipflichten, das Verhalten der Nieren bei Diabetes ausführlich zu studieren. Denn es zeigten sich öfters wesentliche Überschreitungen des normalen Zuckergehaltes im Blut ohne Auftreten von Zucker im Harn. Hält man an der Annahme fest, in der Hyperglykämie die Ursache für die Glykosurie zu erblicken, so muß man in jenen Fällen, in welchen trotz bestehender Hyperglykämie eine Zuckerausscheidung durch die Nieren nicht erfolgt, an Veränderungen der Nierengefäße selbst, im Sinne von erhöhter bzw. verminderter Dichtung denken. Nach dieser Richtung hin würden die im Institute *Hans Horst Meyer*s durch *Leo Pollak* ausgeführten experimentellen Untersuchungen sprechen. *Pollak* konnte mit Hilfe von Giften die Niere stärker und weniger stark für Zucker durchlässig machen. Andrerseits konnte man daran denken, ob nicht der Diabetes selbst eine Schädigung der Nierengefäße oder des Nierenparenchyms setzt und auf diesem Wege die Ausscheidungsverhältnisse für Zucker reguliert.

Wenn wir unsere eigenen, zwar nicht so zahlreichen Erfahrungen überblicken, so finden wir Hyperglykämien des Blutes bei den verschiedensten Dermatosen in verschiedener Höhe. Dabei konnte festgestellt werden: Die betreffenden Individuen zeigten keine abnormen Verhältnisse in ihrer Ernährung, ergaben andrerseits für Belastung auf Zucker nicht immer Glykosurie. Es ließ sich eine Beziehung zwischen der bestehenden Hyperglykämie und der Ausscheidung des Zuckers durch die Nieren keinesfalls als Regel feststellen, abgesehen von den bei Diabetes beobachteten Dermatosen

und von jenen Fällen, in welchen wir tatsächlich durch die Hyperglykämie einen bestehenden (larvierten) Diabetes aufdecken konnten.

Dieser ganze Fragekomplex wird erst dann einer Diskussion zugänglich werden, wenn auf Stationen mit dem verschiedenartigsten Krankenmaterial systematische Blutuntersuchungen durchgeführt werden. Erst derartige Untersuchungsreihen könnten uns weitere Aufschlüsse bringen, inwiefern einmal verschiedene Ernährungsverhältnisse, ferner verschiedene Erkrankungen Einfluß nehmen auf die Blutzuckerregulierung, und andrerseits welche Beziehungen zwischen Glykosurie und Glykämie bestehen.

Ohne diesen Untersuchungsergebnissen vorgreifen zu wollen, möchte ich doch schon heute die Vermutung aussprechen, daß dem Blutzuckergehalt konstitutionelle Bedeutung zuzukommen scheint. Nur so wird es uns verständlich werden, daß wir verschiedene Werte bei den verschiedensten Individuen finden, ohne daß diesen pathologische Dignität beizumessen wäre. Dabei glaube ich, daß die Frage, ob die Glykosurie mit einer Glykämie einhergehen muß, wohl im allgemeinen mit einem Ja zu beantworten sein wird: und zwar führt nicht jede Glykämie zu einer Glykosurie, jedoch muß jede Glykosurie eine Glykämie zur Voraussetzung haben; jene Fälle abgesehen, deren Zuckerausscheidung renal bedingt ist. Und auch für diese Formen von renalem Diabetes wäre noch die Frage zu erwägen, ob nicht lange Zeit, ehe wir eine Zuckerausscheidung im Harn beobachten konnten, eine Hyperglykämie des Blutes bestanden hatte und lediglich zur Zeit der Beobachtung durch die vermehrte Ausscheidung nicht mehr feststellbar wird.

Für die ganze Frage des Zuckerstoffwechsels kommt sicherlich dem Verhalten des vegetativen Systems prinzipielle Bedeutung zu.

Wir stehen erst im Anfang unserer Kenntnisse auf diesem Gebiet. Der Weg, den die moderne Forschung nach dieser Richtung hin geht, scheint aber aussichtsreich zu sein.

So wurde in jüngster Zeit festgestellt, daß die vagalen Pharmaka zu einer Hyperglykämie führen, d. h. im Tierversuch konnte auf Pilocarpin und Physostigmin eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels konstatiert werden. Auf Atropin erfolgte ein Sinken der Blutzuckerwerte. Mit dieser im Experiment festgestellten Tatsache parallel geht die Beobachtung bei Diabetikern, bei welchen auf Atropin eine Verminderung der Hyperglykämie nachgewiesen werden konnte.

Bedenken wir, daß der Zucker ein für den Organismus wichtiges Nichtelektrolyt darstellt und daß die neuesten Feststellungen der Experimentalpharmokologie zeigten, daß den Elektrolytwirkungen direkte Einflußnahme auf das sympathische und parasympathische System zuzusprechen sei.

So konnte *O. Loewi* zeigen, daß der Vagus mit dem Kalium und Natrium, der Sympathicus mit dem Calcium in einem Zusammenhang stehe, und zwar derart, daß vagale Reize im Sinne einer erhöhten Produktion von Kalium, Sympathicusreize einer solchen von Calcium sprechen. Dabei muß es noch unentschieden bleiben, ob der Sympathicus bzw. Vagustonus die Ionenkonzentration reguliert oder vielmehr der Tonus eine Funktion der Elektrolytkonzentration darstellt.

All diese Momente sollten hier nur angeführt werden, um zu zeigen, wie höchst kompliziert und im letzten noch ungeklärt die herrschenden Verhältnisse und Beziehungen im Organismus sind.

Wir verfügen heute über eine große Zahl von Beobachtungen und über eine reiche Menge gut fundierter Hypothesen, aber vom eigentlichen Erkennen dieser Zusammenhänge sind wir noch weit entfernt.

Der Zusammenhang zwischen Diabetes und Kohlenhydratstoffwechsel ist das einzig Positive, an dem wir festhalten können, ohne jedoch über seine Ursache etwas zu wissen. Ob Störungen der Leberfunktion oder solche im vegetativen System oder Funktionsausfall im endokrinen System das ursächliche Moment abgeben — all dies sind Vermutungen, aber mit Sicherheit läßt sich heute darüber nichts sagen. Andrerseits dürfen wir nicht vergessen, daß das inkretorische System innig verwachsen ist mit dem vegetativen, und Störungen des einen Störungen des anderen zur Folge haben müssen und vice versa. Schließlich wissen wir über die Funktion der Leber im Sinne einer endokrinen Drüse nichts Abschließendes. Inwiefern aber auch die Leber wieder, wie alle anderen drüsigen Gewebe, durch von ihr selbst produzierte Inkretstoffe das autonome und sympathische System beeinflussen, kann heute nur zur Diskussion gestellt werden.

Als für uns wesentlich ist noch das Verhalten von Zucker in seiner Beziehung zum Gewebe. Diesbezüglich äußert sich *C. v. Noorden* zusammenfassend: „Die Gewebe des Normaltieres und des pankreasdiabetischen Tieres unterscheiden sich in der Höhe des Zuckerverbrauches nicht voneinander.“ Aus allgemeinen Gründen möchte *Krehl* aus dem Verhalten der isolierten Gewebe den Zustand des kranken Individuums nicht abgeleitet wissen. Das Überschwemmen des Organismus mit Traubenzucker wird vom Gesunden durch ein Steigen des respiratorischen Quotienten beantwortet. *Minkowski* und *Naunyn* wollen das Verhalten des respiratorischen Quotienten durch das Verhältnis von Kohlenstoff und Sauerstoff zum Wasserstoff bedingt ansehen. *Friedrich Kraus* und *v. Noorden* sehen das Wesentliche in der übermäßigen Produktion von Zucker. Zu betonen wäre, daß der Diabetiker keineswegs die Fähigkeit zu oxydieren verliert, denn er oxydiert Benzol, Milchsäure und Fette ohne

Schwierigkeit. Gestört ist vielleicht nur seine Fähigkeit fermentativen Prozessen gegenüber. Die Störung des Vermögens, Zucker in Glykogen zu verwandeln und zurückzuhalten, muß in der Pathogenese des Diabetes immer im Auge behalten werden.

Es kann nicht die Aufgabe sein, an dieser Stelle ein erschöpfendes Referat über die verschiedenen Hypothesen, betreffend die Entstehung und Pathogenese des Diabetes, zu bringen. Vielmehr sollte ja hier nur ein Teil des Diabetes, und zwar die Blutzuckerregulation besprochen sein.

Eiweiß, Fette, Kohlenhydrate haben ihren Stoffwechsel. Das Prinzipielle ihres Stoffwechsels dient dem Organismus zur Arbeitsleistung, d. h. potentielle Energie in kinetische zu transformieren, Wärme zu schaffen.

XII. Lipämie.

(Nach *v. Noordens* Handbuch der Stoffwechselkrankheiten dargestellt.)

Fettgehalt. *F. Schulz* machte die Beobachtung, daß bei hungernden Hunden der Fettgehalt des Blutes ansteigt, und zwar um 50 bis 100% des früheren Wertes. *Bönninger* bestätigte bei chronischer Unterernährung diese Tatsache an Menschen, wobei der Fettreichtum des Blutes als Ausdruck für den hierbei stattfindenden Fetttransport aus den Sammelstätten zu den fettzersetzenden Organen anzusehen wäre. Im Gesamtblut wurde das Fett bei Chlorose und bei lymphatischer Leukämie von *Erben* und bei myelogener Leukämie von *Freund* und *Obermeyer* vermehrt gefunden. *Th. Rumpf* sah bei Leukämie 0·34% Fett, *Savialow* bei perniziöser Anämie 0·38%, *Erben* konnte keine abnorme Erhöhung feststellen und *Rumpf* unter drei Fällen zweimal 0·13% konstatieren. Bei Carcinomanämie fanden *Bönninger* 1·4%, *Engelhardt* zwischen 0·13 und 0·28%, *Rumpf* zwischen 0·06 und 0·08% und *Erben* 0·52% Fett. *Erben* beobachtete auch im Blutserum in den Fällen von Chlorose und lymphatischer Leukämie einen relativ hohen Gehalt von Fett, Cholesterin sowie Lecithin. *Bönniger* stellte 1·1% Fett bei Nephritis fest. *Winternitz* sah bei seinen Versuchen über Jodipin die gesunde Niere völlig fettdicht, während bei einigen Nephritikern bis zu 10% von der per os dargereichten Menge Jodipin in den Harn übertrat. *Winternitz* schließt aus seinen Befunden auf ein Übertreten von Nahrungsfett in den Harn und supponiert eine besonders elektive Anziehungskraft des erkrankten oder degenerierten Nierenepithels für Jodfett.

Größere Fettmengen im Blutplasma — sogenannte Lipämie — sind eigentlich nur für den Diabetes charakteristisch. Gewöhnlich ist der Fettgehalt des Blutes auch beim Diabetes nicht wesentlich vom normalen Grenzwert verschieden, welcher nach *Bönniger* und

Rumpf zirka 1% ausmacht. Lipämie ist eigentlich eine Erscheinung, welche sich erst im Stadium der diabetischen Intoxikation einstellt. *L. Schwarz* will die Lipämie nur in Verbindung mit der Acidose vorkommend finden.

Wenn Lipämie in höherem Grade vorhanden ist, so sieht das Serum milchig getrübt aus. Beim Stehenlassen des Blutes setzt sich das Fett als gelbweiße Schicht ab. Der Grad der Lipämie ist starken Schwankungen unterworfen, welche dem Allgemeinbefinden des Patienten parallel laufen.

v. Noorden konnte Lipämie im komatösen Stadium des Kranken beobachten und bei Überwindung desselben den Fettgehalt schwinden sehen.

Das Fett stellt einen normalen Bestandteil des Blutes dar, welcher bei übermäßiger Fetternährung sogar zu vorübergehenden Trübungen im Blutplasma führen kann. Beträgt der Fettgehalt im Blute über 1%, so reicht das schon ins Pathologische.

Hohe Werte finden sich bei lipämischen Diabetikern. Es wurden bis zu 18% beobachtet.

Die Herkunft des im Blute gefundenen Fettes stammt teils aus der Nahrung, teils aus den in den Geweben abgelagerten Fettmassen. Die Lipämie beim Diabetiker soll ihre Ursache vor allem im Fettreichtum seiner Nahrung haben. Beobachtungen aber, welche zeigen, daß das Blut des Diabetikers bereits am frühen Morgen vor jeder Nahrungsaufnahme reichlich Fett enthält, mußten die Richtigkeit dieser Annahme erschüttern. Dabei ist an die Lipämie im Hungerblut zu erinnern. Vielleicht spielen hier Funktionsstörungen in der Kohlenhydratverbrennung eine Rolle.

Zur Erklärung der diabetischen Lipämie mußte man nun auf eine weitere qualitative Störung im Stoffwechsel zurückgreifen. Die Hypothese von *L. Schwarz* und *B. Fischer* stützt sich auf die Untersuchungen von *Kohnstein* und *Michaelis*. Sie konnten zeigen, daß das aus der Chylusbahn in das Blut eintretende Fett mit großer Schnelligkeit verschwindet, viel rascher, als daß eine Ablagerung in den Geweben oder eine Verbrennung hätte stattfinden können. Das Fett wird im Blut sofort in eine wasserlösliche Verbindung übergeführt; diesen Vorgang bezeichnet man als Lipolyse. Das hierzu notwendige Ferment wird als Lipase angesprochen. Nach *E. Pflüger* soll diese Überführung des Fettes, also der lipolytische Vorgang, die Bedingung für das Eintreten von Fett in die Zelle sein. Und nun nehmen *B. Fischer* und *Schwarz* beim Diabetes eine Störung in der Bildung des lipolytischen Fermentes an. *Fischer* fügte dem lipämisch-diabetischen Blute im Reagensglas normales Blut hinzu, wodurch die Mischung lipolytische Eigenschaften gewann. Der Fettgehalt vermindert sich stark, während das lipämische Blut

diese Abnahme des Fettgehaltes nicht zeigt, wenn es sich selbst überlassen bleibt.

Fischer erinnert an die Untersuchungen von *Henriot*, in denen bei Gegenwart von Fettspaltungsprodukten und insbesondere von Säuren die Lipolyse stark beeinflußt wurde. Keinesfalls sind die Akten nach dieser Richtung hin als abgeschlossen anzusprechen.

Einige Male soll auch das Blut Fettsüchtiger Fett in erhöhter Menge enthalten haben. Bei exzessiver Fettsucht fand *Kisch* den Fettgehalt von 0·2 bis 0·3 gestiegen. Gleiche Beobachtungen machte *Cantani*. Doch fehlen auch nach dieser Richtung hinzielende, systematische Untersuchungen.

XIII. Cholesterin.

Die moderne Pathologie spricht dem Cholesterin einen eigenen Stoffwechsel zu. Abstammung und Bedeutung des Cholesterins sind unbekannt, und unentschieden muß noch die Frage bleiben, ob sich Cholesterin überhaupt im Tierkörper selbst bildet oder lediglich in den Pflanzen entsteht und auf dem Wege der Nahrungszufuhr in den Tierkörper gelangt. *Stadelmann* weist die Annahme eines Kreislaufes des Cholesterins via Leber-Darm zurück. Nach *Naunyn* stammt das Cholesterin, für welches von einigen Autoren die Leber als Bildungsstätte angenommen wurde, nicht aus den Leberzellen, sondern aus den Epithelien der tiefen Gallenwege, insbesondere aus der Gallenblase. Neuere Untersuchungen, welche den Cholesteringehalt der Nahrung und den der Faeces bestimmt haben, ergaben keinen sicheren Anhaltspunkt für eine Neubildung von Cholesterin im tierischen Organismus. Nach den Fütterungsversuchen von *Mary F. Fraser* und *A. Sandner* stammt das Cholesterin des Blutes aus der Nahrung.

Das Cholesterin ist ein fettähnlicher Körper, ein Stearin, und imponiert chemisch als zyklischer Alkohol. Seiner sekundären Alkoholgruppe verdankt es die Fähigkeit, Säureester zu bilden. *Schultze* wies als Erster esterartige Verbindungen zwischen Cholesterin und Fettsäuren nach, während *Hürthle* das Cholesterin in esterartiger Verbindung mit der Palmitinsäure im Blut aufgefunden hat. Cholesterinester finden sich im Wollfett der Schafe, in den Haaren, Hufen, Hörnern, Nägeln und Federn.

Freies Cholesterin findet sich im Körper, hauptsächlich in der Leber, und es besteht die Annahme, daß das freie Cholesterin den in der Leber zugrunde gehenden roten Blutkörperchen entstammt. Ein Teil desselben könnte durch Verseifung der im Blutplasma vorhandenen Cholesterinester entstanden sein. *Lifschütz* vermutet, daß das Cholesterin aus der Ölsäure stamme, und zwar durch Oxydation dreier Ölsäuremoleküle.

Das Cholesterin besitzt eine verzweigte Seitenkette. Diese Tatsache verdanken wir den Untersuchungen von *Windaus*. Seine Behauptung basiert auf dem Nachweis, daß bei Oxydation des Cholesterins mit heißer, rauchender Salpetersäure neben Bernsteinsäure Dinitroisopropan auftritt. Das Cholesterin erscheint im Organismus suspendiert und verhält sich wie ein Suspensionskolloid, den gleichen Gesetzen unterworfen, wie wir sie durch *Hardy* und *Pauli* für die Eiweißkörper kennen gelernt haben.

Das Cholesterin stellt einen zyklischen, ungesättigten, einwertigen, sekundären Alkohol dar, der im Wasser unlöslich ist, sich dagegen in Äther, Chloroform und Benzol löst. Es stellt einen Hauptrepräsentanten der „Lipoide" vor. Cholesterin verändert sich am Licht; welche Veränderlichkeit vielleicht einen inneren Zusammenhang mit dem Phänomen des Phosphorescierens jener Organismen, welche Lecithin, Cholesterin, Fett und Zucker enthalten, haben dürfte. Nach *Radziszewski* phosphorescieren nämlich alle Substanzen, welche aktiven Sauerstoff aufzuspeichern vermögen, bei der Behandlung mit Basen.

Das Cholesterin findet sich in fast allen Organen; besonders reichlich im Gehirn; nach *Fränkel* beträgt das Cholesterin 10% der gesamten Hirnsubstanz, nach *Waldemar Koch* 15% des Corpus callosum. Von *Konrad* und *Gren* wurde es zuerst aus Gallensteinen isoliert. Einige Beobachtungen sprechen für eine direkte Beziehung der Nebennieren zum Cholesterinstoffwechsel, doch lassen sich aus all diesen Beobachtungen bestimmte Schlüsse noch nicht ziehen (*Albrecht* und *Weltmann*).

Sein Auftreten in jeder einzelnen Zelle, ferner seine Beteiligung am Aufbau von Fetten, weiters die Umwandlung des pflanzlichen Phytosterins in das tierische Cholesterin, all diese Momente zusammengefaßt, sprechen nach *Abderhalden* für eine prinzipielle Bedeutung des Cholesterins im Zellstoffwechsel und machen es wahrscheinlich, daß dem Cholesterin ein für sich abgeschlossener Stoffwechsel zugesprochen werden kann.

Aschoff will den Fettstoffwechsel geradezu in eine Cholesterinesterverfettung und in eine Glycerinesterverfettung teilen.

Fragen wir uns nun über die Rolle, welche dem Cholesterin im tierischen Organismus zukommt, so wäre vor allem sein Reichtum im Gehirn zu erwähnen und ferner die Tatsache, daß eiweißhaltige Nahrung die Cholesterinausscheidung steigert. Als Cholesterinester wurde es im Wollfett nachgewiesen, von *Salkowski* in Epidermisschuppen, von *Unna* im Hautfett und von *Hürtle* im Blutserum. Zum erstenmal wurde es von *Panzer* als Cholesterinester in verfetteten Nieren gefunden.

All diese Ester sind doppelbrechend und demnach scheinen die Cholesterinester bei der Bildung doppelbrechender Substanzen in verfetteten Geweben eine wichtige Rolle zu spielen.

Schließlich wäre noch als physiologische Wirkung sein stimulierender Einfluß auf die Systole des Herzens hervorzuheben, wobei zu betonen ist, daß es in gleichem Sinne wie Lecithin zu wirken vermag. Nach *Danilewski* greift die Cholesterinkomponente direkt an der Muskelsubstanz des Herzens an.

Die Auffassung *Naunyns*, nach welcher die Schleimhautepithelien Cholesterin zu produzieren vermögen, wurde durch *Aschoff* für die Gallenblase unwahrscheinlich gemacht.

Drosdorff fand das Blut der Lebervenen an Cholesterin reicher als das der Pfortadern. Der Umstand, daß die Leber noch mit der Galle Cholesterin abgibt, ließ die Leber als cholesterinbildendes Organ ansprechen. Diese Auffassung schien durch gewisse Beobachtungen aus der Pathologie gestützt, wie z. B. die Hypercholesterinämie bei Diabetes und bei Xanthom. Die diabetische Lipämie zeigt Fett, Cholesterin und Lecithin vermehrt. Nach *Adler* soll es sich aber mehr um eine Cholesterinämie als um eine Lecithinämie handeln. In Fällen von Xanthom fand man Cholesterinablagerungen und Cholesterinanhäufungen im Blut. Bestimmte Formen von Nephritis zeigen ebenfalls Hypercholesterinämie („Lipoidnephrose" nach *Munk*).

L. Wacker und *W. Hueck* erzeugten experimentell durch vermehrte Zufuhr von Cholesterin Arteriosklerose.

Nicht zuletzt müssen die Untersuchungen *Hermanns* und *Neumanns* erwähnt werden, welche während der Schwangerschaft beim Menschen eine Hypercholesterinämie des Blutes nachweisen konnten.

Die Auffassung, derzufolge eine der hauptsächlichsten Funktionen der Leber darin gelegen sein soll, das von der Nervensubstanz dem Blut abgegebene Cholesterin demselben wieder zu entziehen und mit der Galle zur Ausscheidung zu bringen, ist heute fast völlig aufgegeben. Auf dieser Annahme basiert die Lehre *Flints*. Nach *Flint* führt sowohl eine Störung der Leberfunktion als auch Verschluß der Gallenwege zu einer Anhäufung von Cholesterin im Blut. Nach der heutigen Auffassung hat der Gehalt des Blutes an Cholesterin und Fettsäureestern mit der Ausscheidung durch die Galle nichts zu tun.

Als zweite Quelle des vermehrten Blutcholesterins soll die Zerstörung des Fettgewebes in Betracht kommen. *Erben* fand in Fällen von Chlorose und Leukämie Lecithin und Cholesterin. *Weintraub* beobachtete einen Fall von Polyglobulie mit Milztumor mit einem Cholesteringehalt von 0·1229%.

Im Zusammenhang mit diesen Beobachtungen wäre noch *Tallquoist* zu erwähnen, der die perniziöse Anämie als eine chronische Entzündung des Verdauungskanals anspricht. Diese Entzündung soll eine Absonderung und konsekutive Resorption hämolytisch wirkender Substanzen bedingen. Die Beobachtung reichlicher Ausscheidung von Cholesterin bei manchen Anämieformen ließ einen ätiologischen Zusammenhang zwischen Cholesterinstoffwechsel einerseits und Anämie andrerseits annehmen. Es bestand die Vorstellung, daß vor allem durch die Verarmung des Blutes an Cholesterin die de norma sich im Darm bildenden und aus demselben aufgenommenen hämolytischen Lipoide nicht in genügender Weise unschädlich gemacht werden. Mit dieser Hypothese von *Tallquvist* sind die Beobachtungen von *Morgenroth* und *Reichel* in Übereinstimmung zu bringen. Diese Autoren konnten zeigen, daß die künstlich erzeugte Kobralecithidanämie durch Cholesterinzufuhr nicht nur günstig zu beeinflussen sondern zu heilen sei und daß bei anämischen Menschen durch Darreichung von Cholesterin sowohl eine Anreicherung desselben im Blute als auch eine Besserung der Krankheitserscheinungen erzielt werden könne.

Aber noch nach einer anderen Richtung fällt dem Cholesterin biologische Bedeutung zu. Seine Fähigkeit, mit Saponin zu reagieren. Die Saponinhämolyse bzw. deren Verhinderung durch freies Cholesterin ist für all diese Fragen das prinzipiell Wesentliche.

Die normalen Werte für Cholesterin sind 0·0708% im Gesamtblut, im Serum 0·060% (siehe Tabellen auf Seite 208, 209 und 220).

Wenn wir die Ergebnisse unserer Untersuchungen überblicken, so sehen wir in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle das Bestehen einer Cholesterinämie im Blut, d. h. einer Vermehrung des Cholesteringehaltes über die Norm.

Für die Xanthome und Xanthomatosen wurde eine Cholesterinämie durch *Pinkus* und *Pick* nachgewiesen und von diesen Autoren wie auch später von *Chvostek* als pathogenetischer Faktor im Krankheitsbild der Xanthome angesprochen.

Wir fanden in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von Seborrhöe Cholesterinämie, und zwar neunmal von 13 daraufhin untersuchten Fällen. Dieser Befund mußte unser besonderes Interesse beanspruchen, da ja gerade die Seborrhöe immer wieder in einen Zusammenhang mit dem Fettstoffwechsel der Haut gebracht wird und ein derartiger Zusammenhang auch nicht leichterdings von der Hand zu weisen sein dürfte. So trat *Unna* auf Grund mikroskopischer Untersuchungen bei seborrhoischem Ekzem für das Bestehen eines stärkeren Fettgehaltes ein. Die ausführlichsten Untersuchungen über diesen Gegenstand verdanken wir *Linser*. Er untersuchte Hautsekrete, und zwar normalen Hauttalg quali-

tativ auf Cholesterin und Fettsäuren. Das Resultat seiner Untersuchungen wäre dahin zusammenzufassen, daß das Sekret der Talgdrüsen aus zwei Komponenten bestehe: die eine ist ätherlöslich, enthält wenig Cholesterin, die zweite ist cholesterinreich und repräsentiert die Hornsubstanz. Nun fand er bei Psoriasis und Ichthyosis die höchsten Werte von Cholesterin, d. h. es überwiegen in diesen Fällen die den Hornsubstanzen entstammenden Fette. Am meisten Cholesterin zeigt die Ichthyosis. Das Sekret der Komedonen war ebenfalls cholesterinreich, während bei der Seborrhöea oleosa die Ätherextrakte cholesterinärmer, hingegen an freien Fettsäuren reicher waren. Vor allem war die Ölsäure stark vermehrt. In diesem Zusammenhang sind die Arbeiten *W. Knöpfelmachers* über die Entstehung des Fettsklerems der Säuglinge zu nennen. *Knöpfelmacher* nimmt an, daß dasselbe auf einer Erstarrung des Hautfettes der Kinder beruhe. Diese Erstarrung soll durch den Umstand bedingt sein, daß das Fett der Kinder oleinärmer als das der Erwachsenen ist.

Das Cholesterin wurde also gerade für Seborrhöe im Sekret in spärlicher Menge gefunden, und es ist interessant, daß unsere Untersuchungen für die Mehrzahl der Fälle eine Cholesterinämie im Blute ergeben hatten.

In diesem Zusammenhang müßte noch eine Beobachtung Erwähnung finden, und zwar daß schwerste Seborrhöen oft in der Schwangerschaft eine auffallende Besserung erfahren. *Hermann* und *Neumann* wiesen Cholesterinämien beträchtlichen Grades im Blute von Schwangeren nach. Auf diesen Widerspruch sei an dieser Stelle bloß hingewiesen, ohne daß ich hier auf eine nähere Besprechung dieses Gegenstandes eingehen möchte, der in einer eigenen Arbeit, über die Pathogenese der Seborrhöe, abgehandelt werden soll.

Ist es uns nicht möglich, auf Grund des vorliegenden Materials aus dem Cholesterinstoffwechsel irgendwelche Schlüsse für die Pathogenese der einzelnen Dermatosen zu ziehen, so scheint dem Cholesterin andrerseits eine vielleicht mehr allgemein biologische Bedeutung zuzufallen. In meiner Mitteilung über Urticaria wurde bereits der Gedanke ausgesprochen, daß dem Cholesterin wie überhaupt dem Chemismus des Blutes eine größere Wichtigkeit für Fragen aus dem Gebiete der Eiweißsensibilisation, Proteinkörpertherapie und nicht zuletzt auch für die Komplementbindungsreaktion nach *Wassermann* zukommen dürfte.

Da das Cholesterin neben dem Lecithin den Hauptrepräsentanten der Lipoide darstellt, so führt uns die Beschäftigung mit dem Cholesterin direkt in das Lipoidproblem hinein (*Ehrlich*, *Overton-Meyer*).

Nach *K. Meyer* sollen Lipoiden und Lipoidpräcipitinen komplementbindende Fähigkeiten zukommen. Es wurde nachgewiesen,

daß man aus normalen menschlichen und tierischen Organen eine in Alkohol lösliche Substanz gewinnen kann, welche mit Syphilitikerserum komplementbindend wirkt. Diese Substanz ist dem Lecithin nahestehend und ein Lipoid. Andere Fette und ähnliche Substanzen, wie Cholesterin, Vaselin und kohlensaures Natrium, verhalten sich für das Syphilitikerserum komplementbindend. Besonderes Interesse beanspruchen nach dieser Richtung hin die Arbeiten *H. Sachs'*. *Sachs* konnte durch Cholesterinisierung die Empfindlichkeit von Organextrakten für die Ausführung der *Wassermann*schen Reaktion erhöhen. Der Umstand nun, daß die *Wassermann*sche Reaktion nicht an ein spezifisches Antigen gebunden ist, zwingt uns, für ihre Erklärung noch andere Momente heranzuziehen. Und so muß die Möglichkeit erwogen werden, ob es vielleicht im Verlaufe der syphilitischen Infektion zu einer Ansammlung von lipoidähnlichen Stoffen im Blute kommen könnte, welche die Komplementablenkung bedingen. Es scheint mir, als käme in dieser Beziehung vorwiegend dem Cholesterin integrierende Bedeutung zu. Mit dieser Annahme käme noch eine weitere Tatsache zu stehen. *Bauer* und *Skutetzky*, *Perutz* und *Takamura* (zitiert nach *Löwith*) beobachteten ein Ansteigen der Lipoidwerte im Blut in der Zeit des Allgemeinwerdens der Lues. Und schließlich vertritt *Levaditi* für das Wesen der *Wassermann*schen Reaktion die Lipoidhypothese, nach welcher all jene Erkrankungen, welche mit einem Zerfall lipoidhaltiger Krankheitserreger einhergehen, wie Lepra, Skarlatina, Tuberkulose, durch das Auftreten von Antikörpern charakterisiert sind, und nach *Tomson* und *Boas* eine Komplementbindung mit Lipoiden ergeben. Nach den Beobachtungen von *Bittorf* und *Schidorsky*, *Weil* und *Braun* und *Nakana* scheint zwischen Lueserreger, Fettspaltung und *Wassermann*scher Reaktion ein ursächlicher Zusammenhang zu bestehen. Es konnte gezeigt werden, daß normale Meerschweinchen positiven Wassermann ergaben, wenn lipoidreiche Organe wie Leber und Nieren zerstört wurden. Demnach würde die Lipoidvermehrung im Blut und in den Organen als eine wesentliche Grundlage der *Wassermann*schen Reaktion anzusehen sein (*Löwith*). Im wesentlichen beruht die *Wassermann*sche Reaktion auf der Anwesenheit eines Antigens, welches prinzipiell Lipoid ist, und auf der Anwesenheit eines Antistoffes, der spezifisch Fett spaltet.

Weiters konnte man bei Menschen und Versuchstieren Komplementablenkung beobachten nach vorhergehender Behandlung von Arzneistoffen, welche Fett lösen, ferner auch bei Erkrankungen, deren Erreger Lipoide, dem syphilitischen Virus ähnlich, enthalten. In diesem Zusammenhang muß auch die Deutung der *Wassermann*schen Reaktion, wie sie *Rabinowitsch* entwirft, erwähnt werden. „Bei Syphilis verschwindet entweder teilweise oder vollständig

ein in jedem Normalserum vorhandener Bestandteil, der die Komplementbindung nach Art eines Antifermentes verhindert und damit nunmehr die Komplementbindung ermöglicht, ähnlich wie auch bei einigen Krankheitsprozessen das antitryptische Ferment aus dem Blutserum verloren geht. Diese Annahme scheint durch die Beobachtung gestützt, daß jedes normale Serum, welches anfänglich keine Komplementbildung mit Syphilisantigen gibt, diese Fähigkeit nach längerem Stehen im Eisschrank akquiriert. Diese Beobachtung deckt sich mit der Eigenhemmung der Sera."

Aber noch nach einer anderen Richtung käme dem Cholesteringehalt im Blute bzw. seiner Vermehrung oder Verminderung Bedeutung zu. Hier wären zwei Momente zu berücksichtigen: vor allem die Eigenschaft des Cholesterins, Wasser zu speichern. Dieser Umstand könnte für alle Erscheinungen von Quellung bzw. Entquellung der Blutkörperchen von Bedeutung sein. Mit den Quellungsverhältnissen der Blutkörperchen dürfte ja Quellung und Entquellung im Gewebe in einen direkten Zusammenhang zu stehen kommen. Quellung und Entquellung werden klinisch im Ödem — selbstredend in allen nach dieser Richtung hin gelegenen Zwischenstufen —, dann in allen exsudativen Prozessen in Erscheinung treten.

Das Cholesterin führt zu einer Quellung der Blutkörperchen. Cholesterinämie wurde von *Falta* und seiner Schule als charakteristisch für das Krankheitsbild der vasculären Hypertonie angegeben. Weiters hält *Falta* die Hyperglykämie des Blutes als zum Bilde der vasculären Hypertonie zugehörig.

Wie neuere Experimentaluntersuchungen ergeben haben, scheint allen vagotropen Pharmaka Bedeutung für den Blutzuckerspiegel zuzukommen, indem auf Pilocarpin der Blutzuckergehalt steigt, auf Atropin sinkt. Auch bei Diabetikern konnte eine für Atropin zuckerdepressorische Wirkung nachgewiesen werden (*Partos* und *Katz-Klein*: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922). Das Cholesterin käme in einem gewissen Sinne als Antagonist zum Zucker zu stehen, da ja der Zucker zu den konstant im Serum vorhandenen Nichtelektrolyten zählt, welche entquellenden Einfluß auf das Eiweiß und auf das Gewebe ausüben.

Es ist die Vorstellung nicht von der Hand zu weisen, daß die Quellung der Blutkörperchen mit hypertonischen Zuständen parallel geht oder, anders ausgedrückt, daß für hypertonische Zustände eine Quellung der Blutkörperchen charakteristisch zu sein scheint. Dafür spricht mir die Hypercholesterinämie und der vermehrte Kalkgehalt, den man bei Hypertonien im Blut nachweisen kann. Calcium wirkt ebenfalls auf Eiweiß quellend. Andrerseits stehen Tonusverhältnisse mit dem Vagus in causaler Relation.

Für die Vagotonie mit all ihren zugehörigen Zuständen ist auf Grund von Experimentaluntersuchungen Hyperglykämie charakteristisch; demnach käme der Hyperglykämie des Blutes im Zusammenhalt mit der für das Krankheitsbild der vasculären Hypertonie charakteristisch bestehenden Vagotonie Bedeutung zu. Also hätten wir Quellung der Blutkörperchen, Hypercholesterinämie, vermehrten Kalkgehalt als einen zusammengehörigen Komplex zu betrachten, und zwar Quellung im Gewebe bedingend und demselben Hyperglykämie, Vagotonie auf der anderen Seite entgegenzustellen. Aus den jeweiligen Gleichgewichtsverschiebungen zwischen Cholesterin und Zucker werden die Quellungsverhältnisse der Blutkörperchen reguliert und daraus wieder Ödem bzw. Hydrämie und Exsudation bzw. Diurese resultieren. Für diese Auffassung spricht ja die diuretische Wirkung, die dem Zucker zukommt.

Aber noch nach einer anderen Richtung hin scheint der Hypercholesterinämie gewisse Bedeutung zuzukommen. Vielleicht ließe sich gerade die Urticaria mit dem Cholesterinstoffwechsel in einen causalen Zusammenhang bringen. Wir wissen derzeit nichts Positives über den Cholesterinstoffwechsel. Für die Klinik der Urticaria ist es seit altersher bekannt, daß sowohl verschiedene Gifte als verschiedenste Nahrungsmittel und schließlich nicht zuletzt verschiedenartige Medikamente Urticariaanfälle auszulösen in der Lage sind. Moderne Pathologen wollen ja die Urticaria in die Gruppe der Eiweißsensibilisation miteinbeziehen und als Überempfindlichkeitsreaktion an der Haut deuten. Nun wissen wir, namentlich nach den grundlegenden Untersuchungen *Overtons* und *H. H. Meyers*, daß für die Aufnahme von Giften und ihrer Verteilung im Organismus insofern den Lipoiden prinzipielle Bedeutung zufällt, als nur all jene Stoffe, welche lipoidlöslich sind, für die Zelle als Gift in Frage kommen. Die Giftigkeit soll proportional zur Lipoidlöslichkeit der betreffenden Substanz sein. Es ist der Gedanke sicherlich nicht von der Hand zu weisen, vielleicht in dem vermehrten Vorhandensein bzw. im Fehlen der Cholesterine das Substrat für das bestehende konstitutionelle Moment anzusprechen, welches notwendig sein wird, um eine Noxe mit einer Urticaria zu beantworten, stellt doch die Urticaria nicht bloß eine auf die Haut allein lokalisierte Manifestation dar. Es wäre vorstellbar, daß Gifte nur dann gespeichert werden, wenn sie ein gewisses Quantum von Cholesterin vorfinden. Es würde demnach das Cholesterin ein Vehikel für die betreffenden, urticariaauslösenden Stoffe bilden. Es würde gleichsam das Cholesterin die Noxe an die Zelle heranbringen. Und wenn vielleicht nicht mehr als eine Arbeitshypothese, so möchte ich die Annahme immerhin aussprechen, daß zum Zustandekommen einer durch eine alimentäre Noxe bedingten Hautmani-

festation der Cholesteringehalt einen prinzipiellen Faktor im Sinne der Lipoidtheorie abgeben könnte.

Überblicken wir die hier mitgeteilten Tatsachen, so kommen wir zu dem Schluß, daß wir derzeit über die Bedeutung des Cholesterins im Organismus nichts Sicheres wissen, uns jedoch nach mancher Richtung hin bestimmte Vorstellungen machen könnten.

In der Mehrzahl der Fälle finden wir eine Hypercholesterinämie im Blute. Ob diese Vermehrung von Cholesterin im Blute nun in Zusammenhang mit dem Fettstoffwechsel zu bringen ist, wird heute nicht ohne weiteres zu entscheiden sein. Wir wollen aber betonen, daß wir dem Cholesteringehalt im Blute im Sinne einer konstitutionellen Determinante insofern Bedeutung zusprechen möchten, als das Vorhandensein bzw. Fehlen von Cholesterin für die verschiedensten biologischen Reaktionen im Organismus prinzipielle Bedeutung haben dürfte.

Zusammenfassend wäre etwa folgendes zu sagen: Für die Art, wie ein Individuum auf die verschiedensten Noxen, welcher Natur sie nun auch sein mögen, ob infektiös, toxisch oder alimentär, reagieren wird, gleichgültig ob exogen oder endogen bedingt, fällt dem Cholesteringehalt wesentliche Bedeutung zu, und zwar scheint ihm ein Einfluß im Sinne der Lipoidtheorie zuzukommen, und dieser wieder sensibilisierender Natur zu sein. Vielleicht entfaltet dabei das Cholesterin gleichzeitig eine Schutzwirkung und würde unter den Nichtelektrolyten des Blutes als Schutzkolloid im Sinne *Zsigmondys* anzusprechen sein. Vielleicht dürfte nach dieser Richtung hin die hohe biologische Bedeutung, die dem Cholesterinstoffwechsel zukommt, liegen.

Hypercholesterinämie und Xanthom.

Die Beziehung zwischen Cholesterinämie und Xanthomatose wurde so oft hervorgehoben, daß es mir wichtig erscheint, über diesen Gegenstand eingehender zusammenfassend zu berichten. Der Cholesteringehalt ist bei einer Menge von Krankheiten im Blut erhöht; so fanden sich Hypercholesterinämie bei Diabetes, Nephritis, Fettsucht, Atherosklerose, Leberleiden; hier wieder vorwiegend bei den mit Ikterus einhergehenden Erkrankungen, ferner bei alten Luesfällen, in der Typhusrekonvaleszenz und schließlich bei Cholelithiasis. *Bauer* und *Skutetzky* wiesen sie bei Tuberkulose nach und *Fischl* bei mit Eosinophilie einhergehenden Dermatosen. In der Gravidität, bei cholesterinreicher Kost, bei schweren Infektionskrankheiten und nach Nebennierenexstirpation finden sich ebenfalls erhöhte Cholesterinwerte.

Für die Xanthomatose wurde die Hypercholesterinämie als geradezu pathognomonisch angesprochen.

Nach den Angaben der meisten Autoren soll jeder Fall von Xanthom mit einer Hypercholesterinämie einhergehen, und zwar nehmen *Pinkus* und *Pick* an, daß die Xanthome auf einer symptomatischen Cholesterininfiltration beruhen. *Siemens* aus der *Jadassohn*schen Klinik beschreibt einen Fall von Xanthom, bei welchem die Hypercholesterinämie fehlt.

Wenn wir die verschiedenen Anschauungen, welche über diesen Gegenstand derzeit bestehen, sichten, so werden im wesentlichen drei einander gegenüberzustellen sein: 1. Die Xanthome können eine Folge der Hypercholesterinämie sein; 2. ihre Ursache und 3. Xanthome und Hypercholesterinämie können, einander koordiniert, auf noch unbekannter Ursache beruhen.

Die erste Auffassung, nach welcher die Xanthome die Folge einer Hypercholesterinämie sind, findet die meiste Anhängerschaft.

Nach *Aschoff* und *Beckmeister* soll die Hypercholesterinämie durch eine Retention von Cholesterin im Blute entstehen, und zwar infolge einer abnormen Dichtung des Leberfilters. *Besnier* will eine Störung der Leberfunktion für das Xanthom verantwortlich machen. Im gleichen Sinne sprechen *Hallopeau* und *Lespiney*, wenn sie eine viscerale Lokalisation der Xanthome in Erwägung ziehen. Unsere eigene Erfahrung an vier Fällen von Xanthom spricht für das Bestehen einer Hypercholesterinämie des Blutes. Andrerseits konnten wir aber auch in einer Menge anderer Dermatosen weitaus beträchtlichere Werte von Cholesterin im Blut erheben als in den Fällen mit Xanthomen. Es entsteht daraus die Frage, inwieweit die Cholesterinämie überhaupt für die Xanthombildung pathogenetische Bedeutung besitze. Wie erklären sich all jene Fälle von Hypercholesterinämie, bei denen es nie zu einer Xanthombildung kommt? Angesichts dieser Tatsachen muß man notgedrungen noch ein zweites Moment, welches für die xanthomatische Hautveränderung von Bedeutung sein wird, für die Erklärung mit heranziehen.

Die Frage, ob für die Xanthomatosis eine Cholesterinämie unbedingte Notwendigkeit sei, wird keineswegs mit einem Ja zu beantworten sein, da es andrerseits wieder an Beobachtungen mit normalem oder vermindertem Cholesteringehalt nicht fehlt (Arzt). Das zweite Moment, welches zum Zustandekommen des Xanthoms notwendig ist, wird man im Gewebe selbst suchen müssen.

Nach den allgemeinen, heute herrschenden Anschauungen der Stoffwechselpathologen dürfte eine jede Retention im Blute mit einer Retention im Gewebe parallel gehen, wobei wir die Frage unentschieden lassen wollen, ob die Gewebsretention das Primäre

bei diesem Prozeß ist. Dem Cholesterin kommt, vermöge seines Lipoidcharakters, zweifellos hohe Bedeutung für das biologische Geschehen im Organismus zu.

Jenes zweite Moment, das im Gewebe selbst zu liegen scheint, werden wir aber nicht allgemein dahin beantworten dürfen, daß es sich um eine spezifische Cholesterinaffinität des Gewebes handle. Diese spezifische Zelldisposition dürfte sich dann doch nicht nur auf jene wenigen Stellen beschränken, an denen wir tatsächlich das Auftreten von Xanthomen beobachten. Denn, wenn wir an das Vorhandensein einer spezifischen Cholesterophilie aus theleologischen Gesichtspunkten festhalten wollten, so reicht eine solche Annahme zur Erklärung der charakteristischen Lokalisation keineswegs aus.

Nach *Chauffard* und *Laroche* sollen mechanische entzündungserregende Momente eine Rolle spielen. *Hössli* und *Sickemeier* beschreiben ein Zusammenfallen von Xanthomentstehung und Gelenkrheumatismus. *Posner* will das Xanthom mit einem lokalwirkenden Druck in Zusammenhang bringen. *Pinkus* und *Pick* wollen Narben als besonders disponiertes Gewebe ansprechen. *Lubarsch* will jenes zweite Moment auf langanhaltende Lymphstauungen zurückführen. *Unna* macht für das Xanthoma palpebrarum eine Hypotonie des M. orbicularis oculi verantwortlich. Nach *Chvostek* können die Xanthome mechanischen Momenten allein nicht ihre Entstehung verdanken. Nach *Anitschkoff* sollen beim Menschen neben der Hypercholesterinämie noch Lokalreiz und andere Momente hinzukommen.

Überblicken wir all diese hier in groben Umrissen skizzierten Feststellungen der diesbezüglich bestehenden Literatur, so muß wohl gesagt werden, daß wir über die Entstehung und Lokalisation der Xanthome soviel wie gar nichts positiv wissen. Es scheint mir, als ob die ganze Frage bisher ein wenig zu einseitig betrachtet worden wäre, und zwar zu sehr nur unter dem Gesichtswinkel des Cholesterins.

Daß eine Stoffwechselstörung im Krankheitsbild der Xanthomatose eine wesentliche Rolle zu spielen scheint, glaube ich, steht heute außer jedem Zweifel. Und daß bei dieser Stoffwechselanomalie dem Cholesterin eine wesentliche Bedeutung zufällt, scheint mir evident. Aber die Störung des Cholesterinstoffwechsels allein dürfte für die Xanthomatose nicht ausreichen.

Wenn wir die diesbezüglichen Untersuchungen überblicken, so haben sie sich bis nun lediglich mit dem Cholesterinstoffwechsel allein beschäftigt und hier wieder nur insoweit, als sie auf eine Hypercholesterinämie achteten. Vollständig fehlen Untersuchungen, welche sich mit der Feststellung der Cholesterinämie parallel gleichzeitig um die übrigen Stoffwechselprodukte gekümmert hätten. Und diese Betrachtungsweise erscheint mir doch als ein wenig zu einseitig. Cholesterinämie allein

bedingt noch keine Xanthomatose. Unsere diesbezüglichen Anschauungen dürften eine weitgehende Korrektur benötigen. Es scheinen eben außer dem Cholesterin noch andere Bestandteile mit dabei eine wesentliche Rolle zu spielen, und da glaube ich vor allem dem Blutzuckergehalt und dem Kalkgehalt im Blute eine größere Rolle beimessen zu müssen, als dies bisher geschehen ist.

Die scharfe Lokalisation der xanthomatösen Manifestationen an der Haut lassen eine spezifische Cholesterinophilie als höchst unwahrscheinlich erscheinen, denn es wäre nicht einzusehen, warum sich diese spezifische Gewebsanomalie lediglich auf diese wenigen Stellen der Haut beschränken sollte. Als jenes zweite Moment, das für die Bildung der Xanthome verantwortlich zu machen wäre, scheint mir das Licht in Frage zu kommen, während ich zum Zustandekommen einer Xanthomatose vielleicht das gleichzeitige Bestehen einer Hyperglykämie des Blutes mit einer Verschiebung im Kalkstoffwechsel als eine conditio sine qua non ansprechen möchte.

Ich verfüge über vier Fälle von Xanthomen, in denen die blutchemische Analyse vorgenommen wurde. In allen vier Fällen bestand beträchtliche Cholesterinämie; ein Fall zeigte Harnsäure und Kalk vermehrt, der zweite vermehrte Harnsäurewerte und verminderte Kalkwerte, der dritte, auch auf Kalk hin untersuchte Fall ergab an der obersten Grenze des Physiologischen gelegene Kalkwerte.

Die von mir untersuchten Fälle sind nach mehreren Richtungen hin lückenhaft: Vor allem einmal sind vier Fälle zuwenig, um irgendwelche bindende Schlüsse zu gestatten, weiters aber wurde auch nicht in jedem einzelnen Falle dem Verhalten des Blutzuckers die demselben zukommende Aufmerksamkeit geschenkt.

Ich habe die Vorstellung, daß zum Zustandekommen der xanthomatösen Erscheinungen an der Haut eine Stoffwechselanomalie vorliegen muß, welche vielleicht dahin zu skizzieren wäre, daß neben einer Vermehrung des Cholesteringehaltes eine Verschiebung im normalen Kalk- und Blutzuckergleichgewicht statthat.

Eine Gleichgewichtsstörung in der Trias Cholesterin-Zucker-Kalk scheint mir das im Terrain selbst gelegene Moment für das Einsetzen einer xanthomatösen Reaktion abzugeben.

Daß der Kalkgehalt für die Xanthome irgendwelche Bedeutung hat, zeigen uns ja jene histologischen Befunde, nach welchen im xanthomatösen Herd Kalkablagerungen nachgewiesen wurden.

Nun glaube ich dem Licht eine für die Pathogenese dieses Krankheitsbildes höhere Bedeutung beimessen zu müssen, als dies bisher geschehen. Für diese Auffassung sprechen mir die im Anfangsstadium vorliegenden Entzündungsprozesse, wie sie auch *Arzt* in seiner umfassenden Studie schildert. Es werden eben mehrere

Momente bei der Entstehung der Xanthome mitsprechen. Daß das Cholesterin allein es nicht sein kann, dafür sind all die vielen Fälle von anderen Hauterkrankungen heranzuziehen, in welchen sich Cholesterinvermehrung im Blut hat nachweisen lassen.

Unter physiologischen Bedingungen ist ja die Hypercholesterinämie für die Schwangerschaft charakteristisch, und wie selten sehen wir in dieser Zeit auftretende Xanthome. Gar nie beobachten wir ein Schwinden derselben, welches dem Schwinden des Cholesteringehaltes parallel gehen würde. Auf ein Moment aber möchte ich in diesem Zusammenhang doch hinweisen: Es sind dies die Pigmentanhäufungen, welche wir während der Gravidität konstatieren können. Die Pigmentation des Xanthoms und die Pigmentation während der Gravidität scheinen beide aus der Hypercholesterinämie ihre Erklärung zu finden.

Wenn *Arzt* in seinem Falle von Xanthoma areolare normale Blutcholesterinwerte gefunden hat, so muß demgegenüber doch auf die de norma vorliegenden Schwankungen in den Blutwerten aufmerksam gemacht werden. Es wird nicht gleichgültig sein, zu welchem Zeitpunkt wir das Blut auf Cholesterin untersuchen. Andrerseits scheint es mir unrichtig, aus dem Verhalten des Cholesterins allein Schlüsse auf die Xanthome ziehen zu wollen. Daher möchte ich doch vorschlagen, in all den Fällen von Xanthomen zukünftig die Verhältnisse von Zucker, Cholesterin, Kalk in ihrer Gegenseitigkeit eingehender zu berücksichtigen.

Was nun die Lokalisation des Krankheitsprozesses anlangt, so haben wir ja schon an anderer Stelle darauf hingewiesen, daß es sich hier möglicherweise um aktinische Einflüsse handeln könnte. Wir kennen den Zucker als Lichtsensibilisator (Schanz).

Ich bin mir bewußt, über die Pathogenese der Xanthome nichts Positives gesagt zu haben. Eines schien mir aber wichtig, nämlich zu betonen, daß die Cholesterinämie in der Pathogenese der Xanthome keine wesentliche Rolle spielen kann, sondern daß vielmehr mehrere, uns zum Teil noch unbekannte Momente für das Zustandekommen dieses relativ seltenen Krankheitsbildes verantwortlich zu machen sein werden. Weitgehende, nach dieser Richtung hin orientierte Untersuchungen werden uns näheren Aufschluß bringen.

XIV. Harnsäure: Purinstoffwechsel.

Die für die Lehre vom Purinstoffwechsel sowohl theoretisch als auch praktisch prinzipiellen Fragen haben sich vor allem mit der Herkunft der Harnsäure zu beschäftigen. Über die Herkunft der Harnsäure bestanden die differentesten Meinungen, und diese ganze Frage auf eine grundlegende Basis gestellt zu haben, ist das Verdienst

Burians und *Schurs*, welche die endogene und die exogene Harnsäure voneinander scheiden lehrten. Die ursprüngliche Auffassung, einen Zusammenhang zwischen Nucleinstoffwechsel und Harnsäure zu postulieren, fand in den Arbeiten *Horbaczewskis* ihre experimentelle Unterlage.

Horbaczewski fand, daß aus 1 *g* Milzpulpa beim Digerieren derselben mittels arteriellen Blutes unter Sauerstoffdurchleitung 2·5 *mg* Harnsäure entständen. Dieses Experiment wurde zum Ausgangspunkt seiner Lehre, nach welcher die Herkunft der Harnsäure aus den Zellkernen erklärt wurde. Er konnte eine Zunahme der Harnsäureausscheidung nach Verfütterung von Nucleoproteid aus Milz feststellen; diese sah er als Folge der Verdauungsleukocytose an. *Horbaczewski* erblickte in den Leukocyten die Quelle der Harnsäure, wofür ihm auch die klinische Erfahrung zu sprechen schien: die enormen Werte von Harnsäure als charakteristisch für Leukämie und Pneumonie.

Gegen diese Auffassung sprechen aber sehr wesentliche Momente. Vor allem das Fehlen von Leukocytosen bei jenen Zuständen, in denen sich ebenfalls vermehrte Harnsäurewerte haben feststellen lassen (Phosphorvergiftung, Röntgenbestrahlung, erhöhte Drüsentätigkeit usw.).

Die ganze Lehre vom Purinstoffwechsel nahm der Hauptsache nach ihren Ausgangspunkt von der Klinik, ist es doch die Gicht und die Pathogenese derselben, die in Störungen des Harnsäurestoffwechsels ihr wesentliches Substrat haben soll. So müssen auch wir in unseren Ausführungen von der Gicht ausgehen.

Vor allem ist festzustellen, daß die Gicht bei uns zulande in ihrer ausgesprochenen Form zu den äußersten Seltenheiten zählt, wenngleich sie auch oftmals diagnostiziert wird. Bei genauerer Betrachtung würden aber so manche dieser Diagnosen einer sachgemäßen Kritik nicht standhalten können. So selten die Gicht in ihrer reinen Form zu sehen ist, so mannigfach sind ihre klinischen Manifestationen und all jene krankhaften Erscheinungen, die mit ihr in irgendwelchem Zusammenhang stehen.

Wer sich durch längere Zeit hindurch mit dem Harnsäurestoffwechsel eingehender beschäftigt, wird bald die Erfahrung machen, daß man Abnormitäten in demselben viel häufiger begegnet, als dies ursprünglich zu erwarten war, und daß die Grenzen der Gruppe, die man vielleicht mit Recht als die der uratischen Diathese bezeichnet, sich weitern.

Die Gicht stellt eine Stoffwechselkrankheit dar, für welche die Störung im Harnsäurestoffwechsel das sie stigmatisierende ist, und zwar im Sinne einer Retention der endogenen Harnsäure. *Burian* und *Schur* verstehen unter dem endogenen Purinwert jene Menge von Harnsäure, welche von jedem gesunden

Menschen unabhängig von der Ernährung ausgeschieden wird, während die exogenen Harnsäurewerte eine Funktion der Nahrung, der sie entstammen, darstellen. Der endogene Harnsäurewert beträgt in 24 Stunden für den Mann 0·3 bis 0·6 *g*, für die Frau 0·3 bis 0·5 *g* (*Brugsch*). Während die endogenen Harnsäurewerte für jedes Individuum, auch für den Gichtiker, eine konstante Größe darstellen, unterliegen die exogenen, wie a priori zu erwarten, bedeutenden Schwankungen. Für den Gichtiker ist eine verschleppte, niedrige, sich auf vier bis fünf Tage hinausziehende Ausscheidung charakteristisch. Durch diese Feststellung war aber eine sowohl für die Lehre der Gicht im besonderen als auch für die des Purinstoffwechsels im allgemeinen prinzipiell wichtige Frage angeschnitten worden, nämlich: Stellt die Harnsäure ein Stoffwechselendprodukt oder ein intermediäres Produkt dar, ist demnach die Harnsäure der für die Pathogenese der Gicht in Frage kommende integrierende Faktor?

Während eine Reihe von Autoren die Harnsäure als intermediäres Stoffwechselprodukt auffassen und einen noch weitergehenden Abbau derselben annehmen, so kann man — ich kann leider hier nicht auf alle diese Detailfragen näher eingehen — die nach dieser Richtung wesentlichsten Feststellungen dahin zusammenfassen, daß die modernsten Gichtpathologen, wie *Umber*, *Brugsch* und *Schittenhelm*, *Wiechowski* u. a., in der Harnsäure ein Stoffwechselendprodukt erblicken. Nach ihnen vollzieht sich der intermediäre Nucleoproteidstoffwechsel in allen Organen. Sie sprechen die Harnsäure in ihrem endogenen Anteil als diesem intermediären Nucleoproteidstoffwechsel entstammend an. So stellen nun diese Autoren die Harnsäure in den Mittelpunkt des Gichtproblems und sehen in der Retention derselben das den ganzen Prozeß Charakterisierende.

Für diese Frage war der von *Garrod* erbrachte Nachweis von Harnsäure im Blut bei einem Gichtiker von prinzipiell entscheidender Bedeutung.

Die nächstwichtige Frage dreht sich nun um die Ursache dieser Harnsäureretention. Während *Garrod* für die Rentention im Blute die renale Genese verteidigt, steht der größere Teil der modernen Forscher seit *Umber* auf dem Standpunkt des histeogenen Ursprungs der Harnsäure.

Brugsch und *Schittenhelm* unterscheiden in der Klinik der Gicht eine Nierengicht, für welche die renale Retention als maßgebendes Moment in Frage kommt, von der Stoffwechselgicht, für welche die Retention histeogen bedingt sein soll. Nach dieser Richtung hin, nämlich der histeogenen Auffassung, für welche auch *v. Noorden* sich einsetzt, sprechen die neueren Befunde *Thannhausers*, vor allem aber die jüngsten Ex-

perimentaluntersuchungen von *Gudzent*. *Thannhauser* konnte nachweisen, daß sich der Gichtiker vom Gesunden sehr deutlich unterscheidet: Intramuskulär eingeführte Nucleoside (Guanosin, Adenosin) bilden beim Gichtiker Harnsäure in völlig normaler Weise, werden aber teils gar nicht, teils schlecht ausgeschieden, während sie den Körper des Gesunden sofort verlassen. *Gudzent* zeigte, daß die Ursache für die verschleppte Harnsäureausscheidung, wie sie den Gichtiker charakterisiert, in einer Funktionsstörung des Gewebes selbst liege, die er unter dem Namen Uratohistächie zusammenfaßt und die zur Urikämie führt. Der Urikämie läuft eine Vermehrung der Harnsäure im Gewebe parallel, und es handelt sich demnach nicht um eine partielle Funktionsschwäche der Niere gegenüber der Harnsäureausscheidung allein im Sinne *Thannhausers*. *Gudzent* beobachtete, daß nach intravenöser Injektion von Mononatriumurat bei nicht gichtischen Patienten die Uratkonzentration im Blut und Gewebe die gleiche war, während im Falle von Gicht die Gewebskonzentration die des Blutes weit überstieg. Für ihn erscheint demnach die Beziehung von Blut und Gewebe für die ganze Pathogenese der Gicht viel bedeutungsvoller als die Beziehung von Blut und Niere. Und damit berührt er sich mit der Auffassung *Umbers*. Nach beiden Autoren fällt dem Gewebe eine retinierende Rolle zu, und sie erblicken in der Gewebsretention das für die Pathogenese der Gicht wesentliche Moment. Beide Auffassungen unterscheiden sich lediglich dadurch, daß *Umber* die Annahme macht, daß sich die Harnsäure in das Gewebe hineinzwinge, während nach *Gudzent* die Harnsäure vom Gewebe festgehalten wird. Was hier *Gudzent* für die Harnsäure zeigen konnte, hat auch für andere Stoffwechselprodukte volle Gültigkeit.

So konnte *Monakow* nachweisen, daß der Reststickstoff im Blut erst nach Sättigung des Gewebes ansteigt, eine Auffassung, wie sie *v. Noorden* seit jeher vertrat. Und schließlich konnten *Oswald Schwarz* und *Erwin Pulay* in einer experimentellen Arbeit das gleiche für injizierten Milchzucker feststellen. Auch der Milchzucker wurde nach intravenöser Injektion ins Gewebe und nicht direkt in die Niere ausgeschieden.

Durch all diese Arbeiten konnte gezeigt werden, daß die Störung im Purinstoffwechsel für die Gicht im wesentlichen dahin zu zeichnen wäre: Urikämie wird bedingt durch Retention von Harnsäure im Gewebe, weiters durch verschleppte Ausscheidung exogen zugeführter Harnsäure, hervorgerufen durch eine besondere Affinität derselben zum Gewebe, und schließlich durch niedrige endogene Werte, was im weiteren eine konstant bleibende endogene Urikämie zur Folge haben müsse.

Die beiden weiteren Fragen, die uns nunmehr zu beschäftigen haben, gehen dahin, in welcher Form sich die Harnsäure im Blut

und im Gewebe findet, und ferner, durch welche Faktoren die Affinität derselben zum Gewebe gegeben erscheint.

Nach *Lichtwitz* stammt die exogene Harnsäure aus zwei Quellen: aus der Nahrung und aus der Wirkung der Nahrung und der endogen gebildeten Stoffe auf die Organe. *Minkowski* sieht die Harnsäure im Blut als an Nucleinsäure gebunden an und stützt diese Auffassung durch die Beobachtung, daß Harnsäure, in Nucleinsäure gelöst, weder durch Säure noch durch Kupfer- oder Silbersalze fällbar ist. Doch die heutigen Kenntnisse von den physikochemischen Gesetzmäßigkeiten, wie Absorption und Schutzkolloiden, lassen diesen Schluß nicht mehr zurecht bestehen. *Dohrn*, der die Retention der Harnsäure im Blut in den Mittelpunkt der Gichtpathologie stellt, faßt dieselbe bei der Gicht als eine Harnsäure-Zucker-Phosphorsäureverbindung, als ein Nucleotid auf. Für diese Verhältnisse scheinen die Feststellungen von *His* und *Paul* und *Gudzent* von prinzipieller Bedeutung zu sein. Sie konnten zeigen, daß sich die Harnsäure praktisch wie eine einbasische Säure verhält, indem sie in wässeriger Lösung in Uration und Wasserstoffion dissoziiert, wobei nur ein Wasserstoffatom in den Ionenzustand übergeht. Bei Eintritt von Harnsäure ins Blut findet eine Dissoziation in ihre Ionen statt, und das freiwerdende Wasserstoffion setzt die Kohlensäure aus ihrer Verbindung in Freiheit. *E. Fischer* stellte für die Harnsäure zwei tautomere Formeln auf: Laktam und Laktim. Nach *Gudzent* geht die löslichere Laktamform in die unlösliche, aber beständigere Laktimform über. Nach einem allgemein physiko-chemischen Gesetz werden Säuren durch Salze weitgehend dissoziiert. Wird also durch Zuführung von Kochsalz die Natriumionenkonzentration erhöht, so wird dadurch die Dissoziation zurückgedrängt. Der Kochsalzgehalt des Blutes verschlechtert nach *Gudzent* die Löslichkeit des Mononatriumurats. Und *Bechhold* und *Ziegler*, welche die Harnsäure im Blut in kolloidaler Form als Mononatriumurat annahmen, wollen aus diesem, durch den Kochsalzgehalt des Blutes bedingten Überwiegen der Natriumionenkonzentration die geringe Löslichkeit desselben erklären. *His* und *Paul* machen für die Löslichkeit der Harnsäure im Serum die Kolloide desselben verantwortlich. Diese Kolloide werden von *Lichtwitz* im Sinne *Zsigmondys* als Schutzkolloide gewertet.

Klinisch treffen wir im Symptomenbild der Gicht krankhafte Erscheinungen an den der Intercellularsubstanz zugehörigen Geweben, wie Bindegewebe, Knorpel und Schleimhäuten. Die nun wichtige Frage, wie es zum Ausfall der Urate bei der Gicht komme, zur Bildung der Tophi, die sich vorwiegend im Knorpel und im Bindegewebe lokalisieren, führte zu den verschiedensten Antworten, von denen ich die heute am allgemeinsten verbreitetste anführen möchte. *M. B. Schmidt* schreibt darüber: „Ob die mörtelartigen

Knoten, Gichtknoten, Tophi, welche mit Vorliebe an den Fingern, seltener an Zehen und Ellenbogen sitzen, nur unter der Haut liegen oder den tieferen Geweben angehören, läßt sich nicht feststellen. Sehr selten sind selbständige kleine Uratherdchen im Knoten, und zwar besonders in der Spongiosa der Epiphysen (*Cruveilhier*, *Litten*); in *Tollens'* Fall waren die Markräume der Phalangen ganz davon ausgefüllt; häufiger sind sie nur von den Knorpelherdchen fortgesetzt (*Ebstein*, *Rosenbach*). Also in der Gelenkgegend füllt die Uratablagerung die verschiedenen hier vereinigten Formationen, besonders Knorpel und derbes Bindegewebe. Die Knorpel außerhalb der Gelenke zeigen keine besonders starke Disposition: Die Ohrtophi verdanken ihre Lokalisation nicht dem Knorpel, sie entstehen vielmehr meist, wie überhaupt die Mehrzahl von Gichtknoten, subcutan; *Pfeiffer* betont ausdrücklich die Verschieblichkeit der jungen Exemplare gegen die Unterlage, welche letztere, seien es Gelenke, Knorpel oder Sehnenscheiden, erst nachträglich in Mitleidenschaft gezogen werden. Wieweit bei den selteneren Tophi an Augenlidern und Nase (*Ebstein*, *Umber*) der Knorpel beteiligt war, ist in der Regel nicht genauer festgestellt; beim Kehlkopf dagegen lassen Beobachtungen am Lebenden und anatomische Untersuchungen keinen Zweifel darüber, daß Uratablagerungen im Knorpel vorkommen (*Garrod*, *Virchow*, *Litten* u. a.), ebenso wie sie an den Rippen von *Litten* u. a. festgestellt worden sind. . . . . ."

Die Kenntnis der chemischen Zusammensetzung der Gichtknoten geht auf *Wollaston* zurück, welcher 1787, elf Jahre nach der Entdeckung der Harnsäure, diesen Körper in ihnen nachwies. Durch die späteren genaueren Analysen, welche durch *R. F. Marchand* *Sprague* u. a. vorgenommen worden sind, ist dann der hervorragende Anteil der harnsauren Salze am Aufbau der Tophi festgestellt worden; *Sprague* fand in zwei von der Ferse exstirpierten Knoten, die von allen umgebenden Weichteilen sorgfältig befreit waren, zirka 70% harnsaures Alkali und 26 bis 28% tierische Materie, und zwar war die Harnsäure in Form saurer Salze vorhanden.

Für den Gelenkknorpel ist über den Modus, wie sich die Uratnadeln zu den Zellen bzw. zur Zwischensubstanz verhalten, viel diskutiert worden. Die Verschiedenheit der Angaben darüber läßt erkennen, daß die Entscheidung nicht leicht zu treffen ist.

Der hohe Natrongehalt befähigt den Knorpel, die Löslichkeit des Natriumbiurates herabzusetzen. Diffundiert nun das Uration in den Knorpel, so wird bei gleichen Konzentrationsverhältnissen eher im Knorpel ein Niederschlag erfolgen als im Blut. Nach dieser Auffassung wäre die Diffusionsmöglichkeit des Urats in das Gewebe des Knorpels eine Bedingung für die Entstehung der uratischen Ablagerungen. *Allmagia*, *Brugsch* und *Citron* zeigten im *Hofmeister*schen Laboratorium, daß Knorpelgewebe Lösungen

von Natrium mit Harnsäure besonders stark anzieht und in sich auskristallisieren läßt. In jedem Gichtherd findet sich nach *Ebstein* eine Knorpelnekrose, welche er als das Primäre der Gichtherde anspricht und das Auskristallisieren der Urate als das Sekundäre. Wie wir oben angeführt haben, sollen die Kolloide die Eigenschaft besitzen, Kolloidschutz zu gewähren. Salze, welche in Wasser schwer löslich sind, lagern sich nun im Körper an jenen Stellen leichter ab, wo nekrotische Herde bestehen, weil sich die Kolloide in diesem Gewebe nicht mehr in gelöstem Zustand befinden und dadurch ihre Funktion im Sinne von Schutzkolloiden verloren haben. Diese von *Ebstein* inaugurierte Hypothese wurde von *Krause* und *Minkowski* auf das entschiedenste bekämpft. *Freudweiller* und *His* injizierten Aufschwemmungen von Harnsäure und ihrer Salze und erzeugten dadurch im Knorpel entzündliche, dem Gichttophus ähnliche Herde. Natronsalze wirkten am stärksten. Daraus wurde der Schluß gezogen, daß den Uraten eine besonders schädigende Wirkung auf das Gewebe zukomme. In diesem Zusammenhang sei die interessante Tatsache erwähnt, daß die entzündungserregende Wirkung künstlich eingespritzter Harnsäure am Tier durch Säuren gehemmt, durch Alkalien begünstigt wird.

Für diese Frage sind die Befunde *Riehls* von grundlegender Bedeutung. *Riehl* zeigte an Gewebsschnitten, daß die Urate bis in die gesunden Gewebspartien hineinragten, und nur die größere Zone der Nekroseherde wurde durch Auslaugen von Harnsäure vorgetäuscht, eine Auffassung, der sich *Minkowski* anschloß.

Überblicken wir die hauptsächlichsten Fakten aus der Lehre vom Purinstoffwechsel, so sehen wir in den Mittelpunkt des Interesses das Problem der Gicht gerückt, ist sie ja auch zum Ausgangspunkt der wesentlichsten Fragestellungen geworden. Die Retention von Harnsäure im Blut, der Begriff der Uratohistächie, die verschleppte exogene Harnsäureausscheidung bei verminderten, endogenen Werten geben die für die Gicht stigmatisierenden Momente ab. So variationsreich die klinischen Manifestationen, so chamäleonartig ihr Bild ist, ebenso fließend sind die Übergänge, die sich im Purinstoffwechsel aufzeigen lassen werden.

Dabei muß die wichtige Frage unentschieden bleiben, in welcher Beziehung die ganzen Harnsäureverhältnisse zum Nervensystem stehen. Hierfür sei auf die Hypothese von *Abel* hingewiesen, der die Harnsäureausscheidung als ein Maß für den Tonus im vegetativen Nervensystem anspricht, und zwar Depressionswerte, physiologische Werte und abnorm hohe Harnsäurewerte voneinander unterscheidet. *Fleischmann*, *Falta* und *Brugsch* bringen den Purinstoffwechsel über das vegetative Nervensystem hinweg mit den endokrinen Drüsen in abhängige Beziehung.

Also wir sehen, wie besonders kompliziert all die Verhältnisse liegen und wie schwer es sein wird, nur einigermaßen volle Klarheit in dieses Gebiet zu bringen. Schon die primäre Frage: Ist die Harnsäurebildung vom Tonus des vegetativen Systems abhängig oder ist der Tonus des vegetativen Systems eine Funktion der Harnsäureverhältnisse, wird kaum zu entscheiden sein. Hier muß der Tierversuch einsetzen. Das vegetative Nervensystem als Regulator des inkretorischen Drüsensystems wird bei jeder Funktionsstörung der Drüsen in der ihm eigenen Weise mitsprechen. Andrerseits wird jede Tonusschwankung im vegetativen System Funktionsänderungen im endokrinen System setzen und klinisch als innersekretorische Drüsenstörung in Erscheinung treten. Daraus erhellt implicite die Beziehung, die zwischen den Stoffwechselverhältnissen auf der einen Seite und den Funktionen der inkretorischen Drüsen auf der anderen Seite bestehen wird. (Siehe Tabellen auf Seite 210 bis 212.)

XV. Chloride. — Natrium.

Biernacki teilt einige Analysen bei Carcinomanämie mit, in welchen der Aschengehalt auf Chloride untersucht wurde; die Chlorwerte bewegten sich zwischen 2·27 und 3·41%. *C. Schmidt* fand 3·565% als normal für Blutserum. *Erben* fand bei Chlorose im Blut 3·271%, in einem zweiten Falle 3·577%, während im Serum für den ersten Fall 3·322, im zweiten Falle 3·521% festgestellt wurde. Eine Carcinomanämie zeigte im Serum 3·903%, im Blute 3·244% (*Erben*), eine Perniciosa im Blut 3·364%, im Serum 3·373% (*Erben*), eine lymphatische Leukämie im Blut 3·537%, im Serum 3·575%, ein zweiter Fall im Blut 2·411% und im Serum 2·709%. Ferner wurden festgestellt bei Chlorose an Chloriden 2·653%, bei Carcinoma ventriculi 3·09%, bei Leukämie 1·746%, bei perniziöser Anämie 3·320%. *Becquerel* und *Rodier* beschreiben eine Vermehrung des Kochsalzes im Blute nach Aderlaß. Im Blute des zweiten Aderlasses konnte ein höherer Kochsalzgehalt gefunden werden als im Blute des ersten. Dies wurde später von *Limbeck*, von *Moraczewski* bei Blutkrankheiten beobachtet. Diese Chlorretention kann mitunter solch hohe Grade erreichen, daß das im Blut vorhandene Natrium und Kalium nicht ausreicht, um alles Chlor zu binden. Die Vermehrung des Chlorgehaltes wird mit der bei schweren Fällen von Leukämie so häufig vorhandenen Verwässerung des Blutes in Beziehung gebracht.

XVI. Kalkstoffwechsel.

Es ist unmöglich, die über den Kalkstoffwechsel vorliegende Literatur auch nur annähernd hier in extenso zu bringen. Es sollen die über den Kalkstoffwechsel bekannten Tatsachen in dieser Zusammenfassung nur insoweit Berücksichtigung finden,

als sie für die Dermatologie Bedeutung gewinnen könnten und hier wiederum vor allem jene Feststellungen, welche mit unserer engeren Fragestellung in Beziehung stehen. Da sich unsere Fragestellung mit den Verhältnissen des Blutkalkes beschäftigt, so werden wir nur jene Fakten festhalten, die den Kalkgehalt des Blutes berücksichtigen.

Wird von diesem Gesichtspunkt aus die vorliegende Literatur überblickt, so schrumpft sie beträchtlich zusammen, da die meisten stoffwechselchemischen Arbeiten sich lediglich mit den Ausscheidungsverhältnissen des Kalkes beschäftigen, während sie seinem Verhalten im Blut erst in jüngster Zeit mehr Aufmerksamkeit schenken.

Aus der Physiologie des Kalkstoffwechsels sei erwähnt, daß die vom menschlichen Organismus täglich ausgeschiedene Kalkmenge auf 0·6 bis 0·7 *g* geschätzt wird. Der Kalk übt spezifische Wirkung auf Nerven, Muskel und Drüsenzelle, auf Leukocyten, Capillaren und Blutsystem aus. *Malamby* zeigte Schädigung von Knochen und Zähnen bei exquisit kalkarmer Ernährung. *Stoeltzner* wies auf pseudorachitische Krankheitsbilder hin, die er durch Kalkmangel entstanden sehen will und pathogenetisch mit Störungen im Kalkstoffwechsel bei Rachitis, Osteomalacie und Hungerosteopathie in Zusammenhang bringt. Neuere Untersuchungen weisen auf eine Beziehung zwischen Störungen im Kalkstoffwechsel und Unterfunktion der Epithelkörperchen hin. *Farner* und *Klinger*, *Koch*, *Frank* und englische Autoren konnten bei Katzen durch subcutane Injektion von Guanidin, Methyl- und Dimethylguanidin Vergiftungsbilder setzen, welche der akuten und subakuten Tetanie beim Menschen ähnlich sind. Sie vertreten die Ansicht, daß Hypo- bzw. Afunktion der Epithelkörperchen, welche normalerweise die im Körper auftretenden geringen Mengen von Guanidin und ähnlichen Verbindungen durch Überführen in Kreatin entgiften, zur Anhäufung dieser Basen im Blute führen. Dieses Guanidin soll nach *Frank* die Fähigkeit haben, Calcium aus der Zelle zu verdrängen und eine erhöhte Erregbarkeit zu setzen. Während bei Tieren durch andauernde Gaben löslicher Calciumsalze Heilung erzielt wurde, ließ nach *Falta*, *Kahn* u. a. die von *Mac Callum* inaugurierte Kalktherapie bei der Tetanie des Menschen oftmals im Stich. *Usena* machte Versuche über die Wirkung des Calciums auf das vegetative Nervensystem. Es gelang ihm die durch subcutane Adrenalininjektion erzeugte Glykosurie durch Calcium zu unterdrücken.

Für unser Problem sind vor allem jene Feststellungen, welche von pharmakologischer Seite über das Calcium stammen, von weitgehendster Bedeutung. Die wesentlichsten Befunde verdanken wir neben *Jacques Löb* der Wiener Pharmakologenschule *Hans*

Horst Meyer. Sie sind nach folgenden Gesichtspunkten zusammenzufassen:

Löb konnte das Calcium als ein für alle Zellen lebenswichtiges Ion aufzeigen. Alle Salze, welche die Fähigkeit haben, Kalk zu fällen, üben nach *Löb* auf den Muskel eine stark erregende Wirkung aus. Aus dieser Tatsache versuchte *Löb* die physiologischen Phänomene von Kontraktion und Erschlaffung im Muskel zu erklären.

Nachdem *Chiari* und *Januschke* die Bedeutung des Calciums für die Gefäßdurchlässigkeit aufzeigen konnten, wurde dasselbe für die Pathogenese entzündlich-exsudativer Prozesse verantwortlich gemacht. *Fröhlich*, *Januschke* und für unser Spezialgebiet *Luithlen* zeigten im Tierexperiment, daß Calciummangel eine erhöhte Gefäßdurchlässigkeit setzt, Calciumvermehrung die Gefäße dichtet. Diese Auffassung wurde aus den Beobachtungen abstrahiert, laut welchen sich exsudative Prozesse wie Pleuraexsudate und die durch Senföl bedingte Conjunctivitis durch Calciumzufuhr rückbildeten bzw. vorherige Calciumverabreichung das Einsetzen der exsudativen Veränderungen verhinderte.

Die Beziehung der Epithelkörperchen zum Kalkstoffwechsel wird heute als ziemlich feststehend angenommen. Es wird das Krankheitsbild der Tetanie als eine Ausfallserscheinung der Epithelkörperchen gedeutet, und nach Angaben einzelner Autoren soll der tetanische Symptomenkomplex durch Calciumzufuhr zu coupieren sein. Nach *Januschke* soll der Kalkgehalt der Gewebe sowohl für den Grad der Gefäßdurchlässigkeit als auch für die von ihr abhängigen Transsudationsvorgänge bestimmend sein.

Durch *Starkenstein*, *Löwi*, *Fröhlich* und *Chiari* konnte die zweite, das Calcium wesentlich charakterisierende Funktion experimentell auseinandergesetzt werden, nämlich seine Fähigkeit, auf abnorme, vorwiegend das vegetative System befallende Erregungszustände, dämpfenden Einfluß zu nehmen. *Fröhlich* und *Chiari* zeigten, daß die Erregbarkeit im vegetativen System für Giftwirkungen durch Entziehung von Kalk hochgradig gesteigert wird. Nach dieser Richtung hin wirken sowohl dem Organismus einverleibte als auch in demselben sich bildende Stoffwechselprodukte. So führen Phosphor und Arsen zum Kalkansatz, während Säurevergiftung Kalkentziehung setzt. Nach *Elias* verursacht jede schwache, ob nun endogen oder exogen bedingte Säurevergiftung, einen Zustand allgemeiner Nervenübererregbarkeit, welcher auf die eintretende Kalkentziehung bezogen wird. Schon *Jacques Löb* konnte nachweisen, daß die Erregbarkeit des Muskels erlischt, wenn demselben Natriumionen entzogen werden, und sich dieselbe steigert, wenn Calciumionen entzogen werden. In Übereinstimmung mit diesen Tatsachen stehen die Beobachtungen *Starken-*

steins: Bei einer Vergiftung mit calciumfällenden Anionen, wie Oxalsäure oder Zitronensäure — das Auftreten fibrillärer Muskelzuckungen. Andrerseits setzt eine relative Vermehrung des Kalkgehaltes die neuromuskuläre Erregbarkeit herab. Versuche von *Löwi* zeigten, daß Kalksalze imstande sind, die negativ inotrope Wirkung des Muscarins aufzuheben. Schließlich ist in diesem Zusammenhang auf die durch die Arbeiten *J. Erdheims* und seiner Mitarbeiter festgelegten Beziehungen der Epithelkörperchen zum Kalkstoffwechsel hinzuweisen.

Die jüngsten Untersuchungen stammen von *O. Loewi* in Graz und *E. P. Pick* und *Kolm* in Wien. Diese Autoren erwiesen das Calcium als ein im Sinne des Adrenalins wirkendes sympathikogenes Ion. *Loewi* wies eine direkte Beziehung zwischen Kalium und Vagus einerseits, Calcium und Sympathicus andrerseits tierexperimentell in einwandfreier Weise nach. (Arbeiten von *Zondek*.)

Auf Grund dieser experimentellen Feststellungen wurden allgemeinere Schlüsse für die Therapie gezogen und hieraus das Calcium in breitestem Ausmaße therapeutisch verwendet. Vor allem waren zwei Momente für die Indikation maßgebend: einmal exsudative Prozesse und weiters Zustände abnormer Übererregbarkeit.

In der Dermatologie fand das Calcium vor allem bei Urticaria, Ekzemen und angioneurotischen Zuständen Verwendung. Bei allen diesen Untersuchungen wurde den Kalkverhältnissen im Blute nach keiner Richtung hin Aufmerksamkeit geschenkt. Es war daher nahegelegen, vor allem schon im Hinblick auf die negativen therapeutischen Resultate, die wir zu beobachten Gelegenheit hatten, den Kalk im Blut in systematischer Weise bei Dermatosen zu bestimmen. Es scheint uns, als entbehre die Calciumtherapie, wie sie heute praktiziert wird, jener exakten Grundlage, die wir aber beanspruchen müßten.

Für diese ganze Frage schienen erst jene Untersuchungen von prinzipieller Bedeutung zu sein, die sich mit dem Vorkommen des Kalkes im Blut eingehender beschäftigen. Über die Art, in welcher der Kalk im Blut gefunden wird, herrscht bisher keine Einigkeit, obwohl die Frage nach der Form seiner Bindung wohl eine der ältesten in der biologisch-chemischen Forschung ist. Heute wird allgemein angenommen, daß das Calcium einmal als Ion in Ionenform, ferner als nicht dissoziiertes Calciumhydrocarbonat und als an Eiweiß gebunden im Blut vorkommt. Für die normale Funktionsfähigkeit der Membranen ist eine ganz bestimmte Calciumionenkonzentration unerläßlich. Nach *Bringmann* und *van Damm* ist die Calciumionenkonzentration des Blutes von ähnlicher Bedeutung und Konstanz wie die Wasserstoffionenkonzentration. Sie ist automatisch eingestellt und fixiert. Nach *Bringmann* sollen nur die freien Calciumionen für die Membrankolloide von Bedeutung sein.

Die totale Calciummenge darf nur innerhalb weit auseinanderliegender Grenzen variieren, während die Konzentration der freien Calciumionen konstant bleiben muß. Dieses Moment ist darum festzuhalten, weil es gerade für die uns im besonderen beschäftigenden Fragen von hohem Interesse ist, weswegen wir auf dasselbe ein wenig ausführlicher eingehen müssen. Während *Heubner* und *Jansen* bisher Bestimmungen über die totalen Calciummengen ausgeführt haben, kann uns erst der Nachweis von freiem Calcium über dessen Wirkung Aufschluß geben. Nach der Auffassung *Bringmanns* müßte daher eine Vermehrung der Calciumionen im Blut Störungen im Gesamtorganismus setzen.

Wenn wir von diesem Gesichtspunkt aus die tierexperimentell-pharmakologischen Studien betrachten, so sind sie für unsere Frage, inwiefern dem Kalk therapeutische Bedeutung zufällt oder nicht, kaum zu verwenden. Für die therapeutische Fragestellung mußte es von wesentlichem Interesse sein, ob die Calciumionenkonzentration im Blut veränderlich ist: *a*) ob sie in pathologischen Prozessen vermindert ist; *b*) ob Kalkzufuhr eine Vermehrung des Calciums im Blut setzt; *c*) ob die Kalkvermehrung sich in gleicher Weise auf die Calciumionenkonzentration und auf den Gesamtkalk verteilt oder hierin sich Unterschiede aufzeigen lassen. Diese Fragestellung wurde uns zur Problemstellung. Die vorliegenden theoretischen Feststellungen sind gering und lassen eine eindeutige Beantwortung nicht zu. Beim Hunde sieht *Rey* auf intravenöse Infusion den Kalkgehalt des Blutes nach drei bis fünf Tagen auf das Doppelte der Norm steigen. Daraus schließt er, daß der Kalk vorübergehend im Körper aufgespeichert werden kann. Bei Katzen fanden *W. Heubner* und *Rona* nach intravenöser Zufuhr kristallisierten Calciumchlorides in Dosen von 0·12 bis 0·27 *g* pro Kilogramm Tier ein Ansteigen des Blutkalkes auf das Zwei- bis Dreifache der Norm. Auch nach subcutaner Zufuhr von Kalksalzen steigt der Blutkalkwert. Die Untersuchungen wurden niemals am freien Calcium, sondern am Gesamtcalcium ausgeführt. Nach dieser Richtung hin sind die Untersuchungen von *M. Richter - Quittner* von besonderem Interesse. Sie konnten zeigen, daß die Blutkörperchen des Menschen und aller untersuchten Tierarten bis auf die Gans sowohl unter physiologischen als unter pathologischen Verhältnissen von Calcium frei seien; daß durch perorale Zufuhr von Kalksalzen sowohl der Gesamtkalkgehalt als auch der Gehalt an freiem Calcium sehr stark erhöht werde und unter diesen Versuchsbedingungen das Calcium in die Blutkörperchen eindringe.

Die Calciumionenkonzentration wurde bisher in der Klinik soviel wie gar nicht berücksichtigt; in der Dermatologie sind die vorliegenden Untersuchungen die ersten Feststellungen über diese Frage. Um so auffallender mußte es sein, daß sich die Stoffwechselpathologie

dieser Frage so wenig annahm, da es doch aus a prioristischen Erwägungen vor allem eine Forderung gewesen wäre, sich über die unter normalen und pathologischen Verhältnissen bestehende Blutkonzentration des Kalkes zu orientieren, vertreten doch die führenden modernen Stoffwechselpathologen den Standpunkt, daß einer Retention von Stoffen im Blut eine solche im Gewebe parallel läuft. Dabei muß die Frage unentschieden bleiben, ob die Gewebsretention oder die Zurückhaltung im Blute hierbei das primäre Moment abgebe. Jedenfalls sprechen die jüngsten Ergebnisse auf dem Gebiete des Nuclein-, Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsels in diesem Sinne, und es wäre die Beziehung Blut und Gewebe mehr zu beachten, da, wie *Schade* so ausführlich und ausgezeichnet sagt, gerade diese Relation zumindest die gleiche Dignität für sich beansprucht wie die Relation Blut-Niere.

Meine diesbezüglichen Feststellungen sind in Tabelle III, Seite 213—215, übersichtlich zusammengefaßt und orientieren über unsere bei den verschiedenen Dermatosen erhobenen Befunde. Vor allem zeigen sie uns die Konstanz der Calciumionenkonzentration und lassen erkennen, daß geringe Schwankungen nach oben oder unten bereits von Bedeutung sein werden. Weiters aber lassen sie erkennen, daß nicht immer Calciumionenkonzentration mit Gesamtkalkgehalt parallel geht und ferner, daß sich gerade in jenen Fällen, für welche man nach unseren bisherigen Vorstellungen eine Verminderung des Calciums hätte erwarten dürfen, eine solche mit Konstanz nicht aufzeigen läßt. Im Gegenteil, man begegnet oftmals auffallend hohen Kalkwerten. Diese Beobachtungen sind nach zwei Seiten hin von besonderem Interesse: Vor allem zeigen sie, daß unsere bisherigen Vorstellungen über die Bedeutung des Calciums einer weitgehenden Korrektur bedürfen, insofern als wir nicht bei allen entzündlichen Prozessen verminderten Calciumgehalt antreffen und daher ihn für dieselben verantwortlich machen können. Ferner lehren sie uns, daß wohl dem Calcium für exsudative Fragen prinzipielle Bedeutung zukommen dürfte, aber seine Bedeutung wird nach einer anderen Richtung gelegen sein, als dies bisher angenommen wurde. Aus der Kolloidchemie kennen wir den Kalk als ein besonderes auf Quellungsveränderung Einfluß nehmendes Ion. Unter dem gleichen Gesichtswinkel betrachtet *Schade* die Funktion des Calciums im Gewebe.

Bei einem Plus von Calcium werden wir Verschiebungen im Sinne von Quellung, bei einem Minus solche im Sinne von Entquellung erwarten dürfen. Bedenken wir, daß Entquellungsprozesse klinisch als Exsudation in Erscheinung treten, bedenken wir weiters, daß einer abnormen Erregbarkeit im Nerven letzten Endes Säureverschiebungen zugrunde liegen dürften, so resultiert hieraus in konsequenter Folgerichtigkeit, das Schwergewicht dieser ganzen

Problemstellung nach der physikochemischen Richtung hin zu verrücken, und es liegt der Versuch nahe, die Calciumwirkung im Organismus eher aus seiner kolloidchemischen Wirkung zu erklären. Gefäßdichtung, Nervendämpfung sind ja bloß Umschreibungen für die klinisch zu beobachtenden Erscheinungen und bleiben eine tiefere biologische Erklärung schuldig. Die Biologie aber strebt nach tieferem Verstehen der zu beobachtenden Manifestationen im Organismus, seien sie nun physiologischer oder pathologischer Art. Letztere können ihre Ursache oft nur in ganz minimalen, von der Norm abweichenden Rückungen und Schwankungen der Zellprozesse haben. Für all diese Fragen wird in letzter Linie die vitale Reaktionsfähigkeit der Zelle und der Zellkomplexe zur Verantwortung gezogen werden müssen. Das Leben der Zelle ist nach *W. Pauli* an die Kolloide gebunden und untersteht den für dieselben geltenden Gesetzen.

XVII. Elektrolytwirkung und Nervensystem.

Für das sympathische Nervensystem kommt der hormoneuralen Korrelation nach *Friedrich Kraus* Bedeutung zu. Das sympathische System steht weitgehendst unter der Beeinflussung der Elektrolytkombination, und zwar übt das Natriumion eine exquisit erregende, das Calcium eine dämpfende Wirkung aus. Dieser Ionenantagonismus führt zu Veränderungen im Nervensystem selbst. Nach dieser Richtung hin sind die Untersuchungen *Löwis* aus jüngster Zeit prinzipiell bedeutsam. Er konnte die Beziehung von Kalium zum parasympathischen, vom Calcium zum sympathischen System aufzeigen. Auf Grund umfassender experimenteller Untersuchungen ließ sich die Relation folgend feststellen: Reize, welche den Vagus erregen, führen zu einer Veränderung im Sinne von Kalium im Gewebe, umgekehrt führt erhöhte Kaliumzufuhr zu einem gesteigerten Vagotonus. Das analoge Verhältnis konnte für Calcium und den Sympathicus aufgezeigt werden. Dabei bleibt die Frage unentschieden, ob der Vagus die Elektrolytkonzentration reguliert oder letztere den vegetativen Tonus bestimmt. Zu einer normalen Reaktion gehört das Gleichgewicht im vegetativen System. Jede Störung in demselben wird durch eine pathologische Reaktion von seiten des Organismus beantwortet werden. Andrerseits ist die normale Funktion gebunden an das Ionengleichgewicht im Blut und im Gewebe. Jede Störung desselben führt zu einer Disharmonie des ganzen Komplexes und setzt krankhafte Erscheinungen. Darüber wurde im Kapitel: Ionenwirkung und Antagonismus ausführlich berichtet.

Für die Klinik und Pathogenese wichtig ist die Tatsache eines direkten Zusammenhanges zwischen Ionenwirkung und vegetativem System. Das gleiche gilt für Elektrolyte und Nichtelektrolyte. Was *Löwi* für die ersteren aufzeigen konnte, wurde in letzter Zeit von

Katz-Klein für ein Nichtelektrolyt, den Zucker, gezeigt. Im Tierversuch wurde festgestellt, daß alle vagalen Mittel direkten Einfluß auf den Blutzuckerspiegel nehmen, und zwar führen Pilocarpin und Physostigmin zu einer Erhöhung desselben, Atropin zu einem Sinken.

In einzelnen Fällen von Diabetes konnten die genannten Autoren ein Sinken der Hyperglykämie auf Atropin feststellen.

Seit langem ist die Wirkung der Pilocarpin-Muscaringruppe bzw. des Atropins auf das vegetative bzw. parasympathische System bekannt und wurde ja als pharmakologisches Einteilungsprinzip herangezogen. Demnach besteht theoretisch gar keine Schwierigkeit, analoge Verhältnisse für die anorganischen Ionen zu supponieren. Die von *Abel* vertretene Auffassung nimmt einen direkten Zusammenhang zwischen Nucleinstoffwechsel und sympathischem Nervensystem an. *Abel* vertritt die Hypothese, daß ein erhöhter vegetativer Tonus zu einem vermehrten, erhöhten Harnsäurestoffwechsel führt, also zu einer Retention von Harnsäure im Blut, und andrerseits eine Harnsäureretention den Tonus im Sympathicus erhöhen soll.

All diese Fragen sind von höchstem Interesse und zählen wohl zu den kompliziertesten. Mit Sicherheit läßt sich nicht feststellen, ob auch für den Harnsäurestoffwechsel im Tonus des sympathischen Systems das primäre Moment zu erblicken sein wird oder ob nicht vielmehr das vegetative System vom Harnsäurestoffwechsel diktiert wird.

Bei der großen Bedeutung, welche dem vegetativen System für die Haut zukommt, werden all diese Fragen gerade für den Dermatologen erhöhtes Interesse beanspruchen müssen. Die Gefäße der Haut wie auch die trophischen Verhältnisse derselben stehen unter dem Einfluß der vegetativen Nerven. Unentschieden muß heute noch die Frage bleiben, ob wir das Bestehen eigener trophischer Innervation anzunehmen berechtigt sind oder nicht.

Wenn die experimentelle Pharmakologie der letzten Jahre uns immer deutlicher die Bedeutung der Zusammenhänge erfassen lehrte, welche zwischen Gefäßveränderungen und Ionengleichgewicht bestehen, wenn kolloidchemische Forschungen die Bedeutung von Quellungs- und Entquellungserscheinungen im Gewebe für Fragen der Pathologie aufzeigten, wenn schließlich in letzter Linie für all diese Phänomene Gleichgewichtsstörungen innerhalb der Elektrolyte verantwortlich zu machen sein werden, so erhellt hieraus allein schon die eminente Bedeutung, welche gerade dieser Betrachtungsweise für manche Probleme der Hautpathologie zukommen dürfte.

Die Experimentalarbeiten, die über den Einfluß des Calciumions auf entzündliche Veränderungen im Gewebe berichten und nach welchen eine direkte Wirkung des Calciums auf die Gefäß-

durchlässigkeit anzunehmen sein dürfte, wurden in ihrer Erklärung von mancher Seite zurückgewiesen. Eine große Reihe von Autoren verlegt das Schwergewicht bei der Erklärung der tatsächlich vorliegenden Verhältnisse, nämlich der Exsudationshemmung durch Kalk, auf die durch Kalk bedingte nervöse Beeinflussung. Der Kalk wirkt nervendämpfend, und zwar führt Calciumvermehrung zu einer Steigerung des sympathischen Tonus, und es ist für die Pathologie von höchstem Interesse, diesen Zusammenhang weiter herauszuarbeiten. Therapeutisch wurde das Calcium in all den Fällen gegeben, welche — wie Asthma, Urticaria, Heuschnupfen — klinisch dem Symptomenkomplex der Vagotonie zugehören. Nun haben die Arbeiten *Löwis* gezeigt, daß der Vagustonus mit erhöhtem Kaliumgehalt parallelgeht. Der Antagonismus zwischen Kalium, Natrium einerseits, Calcium andrerseits ist aus der Pharmakologie bekannt. *Löwi* konnte zeigen, daß der Sympathicotonus insofern vom Calciumgehalt abzuhängen scheint, als eine Vermehrung desselben zu einer Erhöhung im Sympathicotonus führt.

Die Beziehung des Vagus zum sekretorischen System ist erschlossen worden aus der prompten Wirkung des Atropins. Für exsudative Prozesse scheint nun dem Vagus eine höhere Bedeutung zuzukommen als bisher angenommen wurde. Calciumzufuhr erhöht den Sympathicotonus, wirkt wie Adrenalin. Damit stimmen auch die experimentellen Untersuchungen *E. P. Picks* überein. Calcium hemmt die Entzündung und hier wiederum die exsudative Komponente derselben. Dieses Phänomen würde sich nun auf diese Weise erklären lassen, daß das Calcium zu einer Erhöhung im Sympathicus und hierdurch zu einer Zurückdrängung im vagischen Tonus führt und auf diesem Wege der Exsudation entgegenwirkt. Es wirkt aber auch Atropin in manchen Fällen günstig gegen die Exsudation. Es kommen demnach exsudative (sekretorische) Vorgänge unter die Funktion des Vagus zu stehen! Im Zusammenhang mit dieser Tatsache wäre noch zu bemerken, daß Natrium quellend wirkt und man bei Diabetikern mitunter bei erhöhter Natriumbicarbonatzufuhr Ödeme auftreten sieht. Dieses Moment ist insofern interessant, als andrerseits Kalium als Diureticum benutzt wird und Kalium als Antagonist des Natriums zu stehen kommt!

So verwickelt auch all diese Fragen heute noch zu sein scheinen und so wenig wir in der Lage sind, auch nur einigermaßen mit Sicherheit in diesen Komplex hineinzuleuchten, so muß aber gerade dieser Richtung unser erhöhtes Interesse zugewendet werden, da wir vielleicht auf diesem Wege in die höchst verwickelten Zusammenhänge, wie sie uns in der Pathologie der Haut so oft begegnen, neue Gesichtspunkte hineinbringen könnten!

In letzter Linie handelt es sich in den krankhaften Veränderungen an der Haut um von der Norm abweichende Reaktionen

im Gefäß- und Gewebssystem. Veränderungen des Gefäßsystems werden wir kaum ohne Heranziehung des Nervensystems erklären können. Veränderungen des Gewebes sind Ausdruck physikalisch-chemisch bedingter Quellungs- und Entquellungserscheinungen desselben. Durch die Auffassung, physikochemische Zustandsänderungen des Nervensystems in letzter Linie für Veränderungen in demselben verantwortlich zu machen und dieselben mit Störungen im Ionengleichgewicht in einen Zusammenhang zu bringen, werden manche Fragen unserem Verständnis nähergerückt.

Nervensystem und Gewebe sind eine Funktion des im Organismus herrschenden Elektrolytgleichgewichtes.

Störungen desselben führen zu krankhaften Erscheinungen im Organismus; sie setzen Verschiebungen der Tonusverhältnisse im vegetativen System und dadurch auch im Vasomotorensystem.

Ionenverschiebungen werden bedingt durch äußere und innere Reize; dieselben können mechanischer oder chemischer Natur sein. Die chemischen Reize sind exogen oder endogen bedingt. Als erstere fungieren die durch Nahrung oder Medikamente zugeführten Noxen, als letztere die intermediären Stoffwechselprodukte und die sich im Organismus selbst bildenden Toxine bzw. Antitoxine. In welcher Art nun der Organismus mit denselben fertig wird, dürfte von seinem frei disponiblen Ionengehalt abhängen, und so glauben wir, daß auch die Lehre von den Vitaminen bzw. Avitaminosen in letzter Linie unter den biologisch weiteren Gesichtswinkel der Ionenstörungen zu stehen kommen wird. In gleicher Richtung bewegen sich die bedeutsamen Untersuchungen *Buschkes* und seiner Schüler, auf welche ich in diesem Zusammenhang hinweisen möchte. So faßten bereits 1921 *Jacobsohn* und *E. Sklarz* Salvarsanschädigungen als Störung des Ionengleichgewichtes auf. Die zu beobachtenden Dermatitiden werden auf die summierende Wirkung des Kaliums und Arsens zurückgeführt (*Sklarz*). Das Wesentliche bei all diesen Prozessen ist in der Wirkung der Metallionen zu erblicken (*Buschke* und *Sklarz*). So konnten auch Salvarsanschädigungen durch gleichzeitige Verabreichung von Kalk hintangehalten werden (*Buschke*, *Sklarz*, *Pulay*, *Stümpke*).

XVIII. Innere Sekretion und Blutchemie.

Das inkretorische Drüsensystem reguliert das vegetative Nervensystem. Da letzteres, wie bereits auseinandergesetzt, mit der Elektrolytwirkung in einem prinzipiellen Zusammenhang steht, so wird der jeweilige Calcium-Kalium-Natriumgehalt des Blutes von der Funktion der endokrinen Drüsen abhängen.

Aber auch der intermediäre Stoffwechsel steht mit der Drüsenfunktion in einem direkten Zusammenhang.

Nervensystem, Leber, Pankreas, Nebennieren, Schilddrüse, Hypophyse haben zur Mobilisierung der Kohlenhydrate Beziehung.

Die innere Sekretion des Pankreas wirkt antidiabetisch, indem sie auf die Kohlenhydratmobilisierung in der Leber hemmenden Einfluß nimmt. Andrerseits bewirken pathologische Überfunktionszustände des Nebennierenapparates: Hyperglykämie und Hyperglykosurie.

Die Schilddrüse hat auf den Kohlenhydratstoffwechsel Einfluß. Verstärkte Funktion derselben führt zu Glykosurie. Thyreoidea und Pankreas hemmen einander gegenseitig.

Der bei Akromegalie zu beobachtende Diabetes hängt mit einer Funktionssteigerung der Hypophyse zusammen.

Der Hyperthyreoidismus ist im wesentlichen durch Stoffwechselsteigerung gekennzeichnet. Es besteht ein schnellerer Körperverbrauch, und man kann geradezu behaupten, daß ein Individuum im Thyreoidismus schneller lebt. Es altert früher, die katabolische Periode tritt früher ein. *v. Frankl-Hochwart* vertrat die Anschauung, daß die Psyche des Individuums und all das, was sein Temperament ausmacht, vom harmonischen Zusammenspiel des innersekretorischen Drüsensystems diktiert werde und daß sich demnach psychische Manifestationen vom physiologischen Geschehen keineswegs abtrennen oder unabhängig voneinander betrachten lassen. Für all diese Lebensvorgänge, vor allem für die Psyche des Individuums, für seine Fähigkeit zu reagieren, sind hauptsächlich die Funktionen der Schilddrüse und der Keimdrüse verantwortlich zu machen. Die Keimdrüsen stehen mit der Schilddrüse in einem direkten Zusammenhang. Während sich im Thyreoidismus der ganze Körper, das ganze Leben, schneller aufzehrt, besteht im Hypothyreoidismus eine Torpidität des gesamten Zellstoffwechsels. Die Leistungsfähigkeit eines mit Hypothyreoidismus behafteten Individuums sinkt. Dasselbe ist schwerfällig, wenig aktiv, indolent. Aus dem Hypothyreoidismus kann sich jederzeit der Antithyreoidismus entwickeln, welcher klinisch im Myxödem in Erscheinung tritt. Die Haut beider Typen unterscheidet sich deutlich.

Die Epithelkörperchen nehmen auf den Stoffwechsel Einfluß, indem ganz bestimmte Veränderungen desselben bei Tetanie eintreten. Das vegetative System befindet sich im Zustand erhöhter Reizbarkeit, und alle Stoffwechselanomalien, welche in diesem Sinn in der Klinik beobachtet werden, stellen sich auch bei Tetanie ein.

Die Thymus hat weiters eine direkte Beziehung zum Kalkstoffwechsel.

Die Hypophyse beeinflußt den Kohlenhydrat- und den Purinstoffwechsel. Für den Zuckerstoffwechsel scheint namentlich die Pars intermedia bedeutungsvoll zu sein.

Hyperpituitarismus mobilisiert Zucker und setzt die Toleranz gegen Kohlenhydrate hinunter, während die Unterfunktion der Hypophyse diese Toleranz steigert. Nach *Brugsch* und *Michaelis* soll ein hoher Purinwert für Hyperpytuitarismus ein funktionelles Zeichen sein. Ferner soll die Hypophyse derart Einfluß auf die Salzausscheidung nehmen, daß bei Überfunktion derselben eine vermehrte Salzdiurese eintritt.

So wie jede Drüse ihren eigenen Stoffwechsel hat, im Organismus aber niemals als einzeln funktionierend betrachtet werden darf, so müssen wir im harmonischen Zusammenspiel der Drüsen synergistisch und antagonistisch wirkende Gruppen einander gegenüberstellen, welche wiederum regulativ auf den Stoffwechsel wirken.

Hyperpituitarismus bedingt synergistisch Vergrößerung der Schilddrüse, Thymus, Nebenniere, des Insularapparates und der Milz.

Störungen im Fettstoffwechsel müssen auf eine Unterfunktion der Hypophyse bezogen werden. Mit dem Hypopituitarismus parallel geht verringerte Kohlenhydrattoleranz und verminderte Harnsäureausscheidung.

Wir sehen, wie verwickelt all diese Fragen sind und wie wir ohne Berücksichtigung jeder einzelnen derselben außerstande sein werden, Stoffwechselphänomene richtig zu werten, noch weniger aber, dieselben richtig zu behandeln.

Die alltägliche ärztliche Erfahrung lehrt, daß der pathologische Fettstoffwechsel zumeist konstitutioneller Natur ist. Derselbe wird gewöhnlich oder recht oft mit Schilddrüsentherapie angegangen. Dabei wird in der Regel die hypophysäre Beteiligung vernachlässigt, statt die Schilddrüsentherapie mit Pituitrintherapie zu kombinieren bzw. zu alternieren. Es müssen eben stets alle Möglichkeiten erwogen werden. Die Therapie hat denselben in weitestem Umfange zu entsprechen.

XIX. Blutchemie und Konstitution.

Die Blutchemie wird auch für Fragen der Konstitutionsforschung von Bedeutung sein.

Da das konstitutionelle Moment immer mehr für die Pathogenese der Dermatosen an Bedeutung zu gewinnen scheint, ist es begreiflich, daß wir, ehe wir auf die spezielle Fragestellung: Klinik und Pathogenese der Dermatosen eingehen, dieses Thema zusammenfassend besprechen wollen.

1. Die uratische Diathese (Type arthritique, Arthritismus).

Eine große Gruppe von Autoren spricht das uratische Terrain für die Dermatosen als konstitutionell bedeutsam an. Für die uratische Diathese wird dem Harnsäurestoffwechsel im allgemeinen,

den Verhältnissen der Harnsäure im Blute im besonderen, Bedeutung zufallen. Abnorme Vermehrung von Harnsäure im Blut wird daher im Sinne einer bestehenden uratischen Diathese zu verwerten sein. Daher wird, von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet, die Harnsäurebestimmung im Blute Dignität erlangen.

Dermatosen, wie Psoriasis, chronische Ekzematosen, Urticaria, welche in Beziehung zu Gicht und uratischer Diathese gebracht werden, zeigten in der blutchemischen Analyse abnorme Verschiebungen im Harnsäurespiegel des Blutes. In der überwiegenden Mehrzahl der von mir untersuchten Fälle ließ sich eine Urikämie des Blutes feststellen.

2. Exsudative Diathese.

Eine große Zahl von Hauterkrankungen wird mit der exsudativen Diathese in einen causalen Zusammenhang gebracht.

Es soll ein Zusammenhang zwischen exsudativer Diathese und Kalkstoffwechsel bestehen, und zwar soll ein verminderter Kalkgehalt dieselbe charakterisieren. So mußte es auch von diesem Gesichtspunkte aus von Interesse sein, die Calciumkonzentration des Blutes zu studieren.

Das Calcium beansprucht weiters unser erhöhtes Interesse im Hinblick auf die bestehende Lehre, nach der ihm im Organismus entzündungshemmende Wirkung zugeschrieben wird. Wie aber im Kapitel über Calcium eingehend auseinandergesetzt wurde, scheinen unsere Vorstellungen über das Calcium, namentlich in seiner Beziehung zu entzündlichen Prozessen, einer weitgehenden Korrektur zu bedürfen.

Vom konstitutionell-pathologischen Standpunkt wird aber dem Kalkgehalt im Blut aus mehreren Gründen besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden sein. Ein Individuum mit erhöhtem Calciumgehalt dürfte sich Reizen gegenüber anders verhalten als ein solches mit unvermindertem Kalkgehalt. Schließlich zeigten die jüngsten experimentellen Untersuchungen, daß dem Calcium für das sympathische Nervensystem eine spezifische Wirkung, und zwar im Sinne des Adrenalins zukommt. Demnach könnte der Kalk den im sympathischen und parasympathischen System herrschenden Tonus regulieren.

Wie wir im Kapitel über Ionenwirkung und Nervensystem ausführlich erörtert haben, steht das Nervensystem unter dem Einfluß der Elektrolytwirkung. Die Ionen entfalten synergistische und antagonistische Effekte.

3. Vagotonus und Sympathicotonus.

Obgleich heute die Teilung, wie sie *Eppinger* und *Hess* vorgeschlagen haben, in Vagotoniker und Sympathicotoniker in dieser

Form nicht mehr aufrecht zu erhalten sein wird, da die weiteren Erfahrungen lehrten, daß eine scharfe Scheidung zwischen vagotonischen und sympathicotonischen Manifestationen nicht durchführbar ist und man vielmehr heute richtiger von einer Übererregbarkeit im vegetativen System sprechen muß, so kann die Blutchemie insofern auch für diese Frage interessantes Material liefern, als jüngste Untersuchungen zeigten, daß Kalium und Natrium den Vagus, Calcium den Sympathicus direkt beeinflussen. Nach dieser Richtung hin wird den im Blut vorhandenen Kalium- und Natriummengen sowie dem Kalkspiegel desselben erhöhte Bedeutung zukommen.

Aber auch dem Blutzuckergehalt dürfte in diesem Zusammenhang unsere Aufmerksamkeit in erhöhtem Maße zu schenken sein. So konnte im Experiment die Abhängigkeit des Blutzuckergehaltes vom Vagus nachgewiesen werden. Es konnte gezeigt werden, daß alle Mittel aus der Gruppe des Muscarins, welche den Vagus reizen, den Blutzuckergehalt erhöhen und andrerseits derselbe durch Atropin vermindert wird. In einzelnen Fällen von Diabetes ließ sich der Blutzuckerspiegel durch Atropin herabdrücken. So könnte dem Verhalten des Zuckers im Blut einmal die Bedeutung eines Vagotonikums, weiters aber eines Indikators für die bestehenden Tonusverhältnisse im Vagus zukommen.

Der Harnsäurespiegel im Blut wäre ebenfalls nach dieser Richtung hin zu verwerten. Die Hypothese von *Abel* supponiert einen Zusammenhang zwischen Sympathicus und Harnsäurestoffwechsel. So sagt *Abel* am Kongreß für innere Medizin 1914: „Der endogene Harnsäurewert ist keine Körperkonstante, sondern der Ausdruck eines jeweiligen Zustandes, der dem konstanten Tonus im vegetativen Nervensystem und der Konstanz der Verdauungsdrüsenarbeit entspricht."

Es könnten demnach Fragen allgemein-konstitutioneller Bedeutung durch blutchemische Methoden einer Lösung nähergebracht werden.

4. Inkretorisches System. — Einfluß von Hormonwirkung auf Salz- und Wasserstoffwechsel. — Die *Eppinger*sche Hypothese.

Eppinger zeigte den Einfluß der Schilddrüsenfunktion für den Salz- und Wasserstoffwechsel. Darüber wurde in einem eigenen Kapitel ausführlich berichtet und sollte bloß noch einmal in diesem Zusammenhang unter dem engeren Gesichtswinkel betont werden.

Mit der Funktionsstörung der Schilddrüse hängt das Zusammenspiel all der übrigen endokrinen Drüsen aufs innigste zusammen. Was *Eppinger* für den Wasser- und Kochsalzstoffwechsel

zeigen konnte, wird auch für den Gesamtstoffwechsel Geltung haben. Einzelne nach dieser Richtung hinzielende Untersuchungen müßten an klinischem Material durchgeführt werden. Dabei glauben wir nicht fehlzugehen, wenn wir auch für all die übrigen endokrinen Organe eine gleichartige Einflußnahme auf den Gesamtstoffwechsel annehmen.

Thymus, Nebenniere, Hypophyse, Zirbeldrüse, sie alle werden den Stoffwechsel beeinflussen und auch hier werden sich antagonistisch und synergistisch zueinander arbeitende Gruppen voneinander unterscheiden lassen. Inwiefern nun das endokrine System wieder das Primäre, der Mineralstoffwechsel das Sekundäre dabei sein wird, läßt sich heute nach keiner Weise hin entscheiden.

5. Licht.

Die Photokatalysatoren spielen für die Reaktionsfähigkeit eines Individuums auf Licht eine wesentliche Rolle. Die alltägliche Erfahrung lehrt, daß sich verschiedene Menschen aktinischen Einflüssen gegenüber verschieden verhalten. Während die einen einen Reiz unbeantwortet lassen, löst derselbe bei den anderen bereits heftigste Erscheinungen aus. Diese Erscheinungen sind klinisch wohl charakterisiert und imponieren als Dermatitis.

Für die Art, wie nun ein Individuum auf Lichtreize reagieren wird, sind wir durch die neuesten Untersuchungen aus der Biologie und Pathologie des Lichtes wohl informiert, und ich verweise auf das diesbezügliche Kapitel.

In diesem Zusammenhang sei nur gezeigt, inwiefern diese Fragen, vom konstitutionellen Standpunkt aus gesehen, ebenfalls unser Interesse beanspruchen müssen. Wir wissen, daß die Lichtreaktion von im Organismus vorhandenen Photokatalysatoren beeinflußt wird.

Die Photokatalysatoren können exogener oder endogener Natur sein und beeinflussen die Reaktionsfähigkeit des Individuums in positivem oder negativem Sinne. Als solche Katalysatoren wurden bisher das Hämatoporphyrin, das Eosin, Pellagratoxin u. a. nachgewiesen, während die sich im intermediären Stoffwechsel bildenden Produkte, wie Zucker und Harnsäure, unberücksichtigt geblieben sind. Wie mir scheint, kommt aber gerade diesen Faktoren für die Pathologie größere Bedeutung zu. Von *Schanz* wurde der Zucker als ein Lichtkatalysator erwiesen. *Pulay* spricht die gleichen Fähigkeiten der Harnsäure zu. Als Stütze für diese Auffassung möchte er die durch Röntgenologen häufig gemachte Beobachtung mit heranziehen, nach welcher urämische Patienten für die Röntgenbestrahlung besonders überempfindlich sein sollen.

Demnach kommen sowohl für die Verhältnisse in der Pigmentverteilung als auch für die Art, wie der Organismus auf aktinische Reize anspricht, dem Vorhandensein bzw. Fehlen von Photosensibilatoren prinzipielle Bedeutung zu, und daher sind diese Fragen der Lichtbiologie mit dem Konstitutionsproblem aufs innigste verknüpft.

Da der Zuckergehalt im Blut mit dem Tonus des vegetativen Systems und hier wiederum vorwiegend des Vagus und der Harnsäurespiegel mit dem des Sympathicus zusammenhängen, andrerseits aber Vagus und Sympathicus vom Kali- bzw. Calciumgehalt reguliert werden, so dürfte ein Zusammenhang zwischen den Elektrolyten Kali und Calcium einerseits und Nichtelektrolyten Zucker und Harnsäure andrerseits als bestehend angenommen werden. Der Gedanke, ob wir nicht letzten Endes auch in diesen Elektrolyten Lichtsensibilisatoren vor uns haben, ist nicht leichterdings von der Hand zu weisen. In diesem Zusammenhang sei an die Arbeiten von *Hasselbalch* erinnert, der dem Kalium radioaktive Fähigkeiten zuspricht.

6. Cholesterin.

Die Bedeutung des Cholesterins für die Genese der Xanthomatosis wurde seit *Pinkus* und *Pick* klargelegt. Weiters kommt dem Cholesterin eine allgemein biologische Bedeutung zu, worüber wir in dem betreffenden Kapitel ausführlich berichtet haben und das wir kurz „das Cholesterin als Lipoidprinzip" nennen wollen.

Quellungs- und Entquellungserscheinungen der Blutkörperchen werden sowohl für allgemein pathologische Fragen von Bedeutung sein, als sie auch wieder beeinflußt werden durch die verschiedentlichen Elektrolyte bzw. Nichtelektrolyte.

Zusammenfassung.

Insofern als es die Blutchemie ermöglicht, mit Hilfe ihrer Methoden über das Vorhandensein bzw. Fehlen der verschiedensten Stoffe, wie Harnsäure, Reststickstoff, Zucker, Calcium usw., im Blute zu orientieren, wird sie zu einer unentbehrlichen Methodik in der Konstitutionsforschung, welche darnach strebt, Konstitutionstypen zu erfassen und als solche herauszuheben.

Da die Konstitution eines Individuums in letzter Linie durch die Harmonie im inkretorischen Drüsensystem bestimmt wird, dasselbe wieder mit Vorgängen im vegetativen Nervensystem untrennbar verknüpft ist, der Tonus desselben aber scheinbar durch die verschiedenen Elektrolyte diktiert wird, so fällt dadurch den verschiedenen Elektrolyten und hier wiederum vor allem dem Mineralstoffwechsel prinzipielle Bedeutung für die Funktionstüchtigkeit der einzelnen endokrinen Organe zu.

Da das endokrine System einen Konzern darstellt, in welchem jede Funktionsstörung des einen Faktors eine Störung des anderen in synergistischem oder antagonistischem Sinne nach sich zieht, in keinem Falle aber für sich allein bestehen bleibt, werden Verschiebungen im Elektrolytgleichgewicht, wie sie aus pathologischen Störungen des Mineralstoffwechsels resultieren, zu Funktionsanomalien führen, welche vorerst nur einzelne Drüsen, dadurch aber dann das gesamte Drüsensystem und hierdurch wieder das gesamte vegetative System betreffen werden.

Diese hier skizzierten Gedankengänge müssen genügen, um zu zeigen, welche Bedeutung gerade für diese Frage der systematischen blutchemischen Bearbeitung des gesamten Krankenmaterials zukommen wird.

Die blutchemische Untersuchung darf sich nicht auf die Bestimmung eines einzelnen Faktors, wie Reststickstoff, Chloride, Kalk, Cholesterin oder Harnsäure usw. allein beschränken, sondern muß alle Bestandteile mit einbeziehen und im Zusammenhalt betrachten, denn nur auf diese Weise kann man einigermaßen in das komplizierte Getriebe, in die Dynamik der Lebenserscheinungen einen Einblick gewinnen. Ein Organismus mit vermehrtem Kalk im Blute wird sich Reizen gegenüber anders verhalten als mit vermindertem Kalkgehalt, gleichzeitig wird aber eine von der Norm abweichende Calciumkonzentration im Blute antagonistische bzw. synergistische Verschiebungen anderer, für das Leben notwendiger, im Blut stets vorhandener Elektrolyte bzw. Nichtelektrolyte nach sich ziehen. Es wird daher notwendig und gerade für konstitutionelle Fragen von prinzipiellem Interesse sein, sowohl die einzelnen Ionen als auch dieselben in ihrem Zusammenspiel zu untersuchen.

Wir wissen, daß kleinste, minimalste Verschiebungen des Kalium- oder Natrium-, Magnesium- oder Calciumgehaltes bereits pathologische Erscheinungen setzen, und wir wissen auch, daß ein Antagonismus zwischen den einzelnen Ionen besteht und wir beispielsweise das Chlor- durch das Bromion ersetzen können, also manches Ion durch ein anderes verdrängen, daß wir sogar fähig sind, Vergiftungserscheinungen, die durch Magnesium gesetzt werden, durch das demselben antagonistisch wirkende Calcium prompt zu coupieren.

Aus aprioristischen Erwägungen wird es also klar sein, daß ein Individuum mit gesteigertem Calciumgehalt sich Magnesium gegenüber anders verhalten wird als ein Individuum mit geringem Kalkgehalt.

Vermehrter Chloridgehalt im Blut wird auf Brom anders reagieren lassen als verminderter. Vielleicht werden Calcium- und Chloridgehalt jene konstitutionellen Momente sein, welche dafür maßgebend sein werden, ob ein Individuum eine Brommedikation

mit oder ohne Acne beantwortet. Schließlich wurde im Kapitel Cholesterin auf dessen hohe biologische Bedeutung für Fragen der Toxin- und Antitoxinbildung, der Giftwirkung und nicht zuletzt der Immunitätsreaktionen im allgemeinen hingewiesen. Es sollte bloß in diesem Zusammenhang nochmals herausgehoben und betont werden.

So interessant die Arbeiten *Eppingers* auch sein mögen, bieten sie doch nur einen bescheidenen Anfang einer neuen Forschungsrichtung, denn es ist unmöglich, sich vorzustellen, daß im Organismus nur eine Drüse als Regulator für irgendeinen Vorgang verantwortlich zu machen sein wird. *Eppinger* nahm ein Teilproblem zum Ausgang seiner Fragestellung, und dies bleibt zweifellos ein Verdienst. Dabei darf aber keinen Augenblick vergessen werden, daß sich die Lebenserscheinungen, wie sie uns in der Wirklichkeit begegnen (und darum handelt es sich ja in der Medizin), niemals als Teilfunktionen, als partielle Erscheinungen, sondern als vitale Funktionen darstellen, Funktionen, abhängig von der Harmonie oder Disharmonie des gesamten Systems.

Wenn wir unser Augenmerk der Funktion einer Drüse zuwenden, so vergessen wir gleichzeitig, daß etliche andere Drüsen, von deren Funktion wir heute bereits gute Kenntnis haben, aber auch noch andere, von welchen wir heute noch keine Kenntnis haben, gleichzeitig in gleichem oder verschiedenem Sinne auf den gesamten Anabolismus bzw. Katabolismus im Organismus Einfluß nehmen.

Alle bisher angestellten Untersuchungen am lebenden Individuum beschäftigen sich immer wieder mit Teilfragen und vergessen darüber hinweg das Individuum selbst in seiner Gesamtfunktion. Darum wirkt in letzter Linie die am Tier gewonnene Experimentalpharmakologie in gewissem Sinne hemmend auf die Weiterentwicklung der menschlichen Pathologie; denn die am Frosch und Kaninchen, in der Regel von einer speziellen Fragestellung ausgehend, aufgezeigten Tatsachen, werden sich eben nicht immer auf den menschlichen Organismus übertragen lassen. Von einer zu einseitig nach dieser Richtung hin orientierten Arbeitsrichtung und Problemstellung kann nicht genug gewarnt werden, da sie es ist, die uns förmlich mit Scheuklappen durch das biologische Geschehen hindurch gehen läßt.

Befangen und interessiert um Teilfragen, gehen wir dabei am wirklichen Problem vorüber. Über Feststellungen einzelner, gewiß höchst interessanter Faktoren erfreut, vergessen wir, daß wir uns gleichzeitig vom eigentlichen Problem immer weiter entfernen: Dasselbe ist aber gerichtet auf das Erfassen des Lebens in seiner Totalität und ist zu fassen in dem Zusammenspiel der Lebenserscheinungen und kann daher stets nur dort gefunden werden, wo man den Gesamtkomplex zur Fragestellung erhebt. Nicht die

Funktion der einzelnen Organe, sondern die gleichzeitige Betrachtung der Funktion aller Organe im gleichen bzw. im unter den gleichartigen Veränderungen stehenden Milieu wird uns Aufschluß bringen über die Reaktion des Organismus auf Reize. Der Organismus ist eben die Summe aller Teilfunktionen, von welchen die Funktion jedes Organs eine Funktion des Organismus darstellt.

Unsere heutige Forschung hat nicht die Funktion der einzelnen Organe, sondern deren Integral, d. i. den Gesamtorganismus zum Problem zu machen.

XX. Das Licht in seiner Wirkung auf die lebende Substanz.

Ergebnisse aus der Lichtbiologie und Lichtpathologie.

Für die biologische Wirkung des Lichtes kommt die Strahlengattung und die Reaktionsfähigkeit des belichteten Terrains in Frage. Unter den Strahlen haben wir die ultraroten, die sichtbaren und die ultravioletten voneinander zu scheiden, deren jede Art durch ihre besondere Wirkung charakterisiert wird. Den ultraroten kommt eine direkte Wirkung auf die Moleküle, deren Schwingungen sie erhöhen, zu, während sie nicht befähigt sind, in die Moleküle selbst einzudringen und daher keinerlei chemische Veränderungen setzen. Von den sichtbaren Strahlen wirken auf die lebendige Substanz nur jene chemisch ein, welche durch einen Farbstoff absorbiert werden, welcher Farbstoff mit dem Zellplasma eine innige Verbindung bildet. Die übrigen Strahlen mit der gleichen Wellenlänge bewirken nur eine thermische Reaktion. Die ultravioletten Strahlen werden am besten in die mit über und in die mit unter 300 μ Wellenlänge geteilt. Die ersteren dringen direkt, ohne Vermittlung eines Sensibilisators, in die lebendige Substanz ein, treten mit derselben in Reaktion und vermögen das Molekül zu verändern; sie sind daher biologisch besonders wirksam. Die ultravioletten Strahlen mit $\lambda - 300\,\mu$ dringen ebenfalls in das Molekül ein, bewirken aber eine weit lebhaftere Reaktion, die bis zur Zerstörung der Substanz führen kann.

Für die Lichtbiologie wurden die Arbeiten *Tappeiner*s und seiner Schule richtunggebend, indem sie uns die Kenntnis von der Wirkung fluorescierender Stoffe (vor allem Eosin!) vermittelten. *Tappeiner* zeigte, daß Infusorien bei sehr großer Verdünnung gewisser Farbstofflösungen zugrunde gehen, während sie in hochkonzentrierter Lösung derselben Farbstoffe am Leben bleiben. Abhängig macht er den Vorgang davon, ob die Infusorien dem Licht ausgesetzt waren oder nicht. Im ersteren Falle gingen sie zugrunde, im letzteren blieben sie unverändert. Die Bedingung für diese abnorme Ansprechbarkeit für Licht war aber in der Fluorescenz

der Farbstoffe gelegen, so daß *Tappeiner* die fluorescierenden Stoffe wegen ihres Einflusses auf Fermente und auch auf höhere Tiere als optische Sensibilisatoren bezeichnete. Durch diese Feststellungen *Tappeiners*, *Jodlbauers*, *Hausmanns* u. a. fanden auch Erscheinungen, die bisher ohne eigentliche Erklärung geblieben waren, ihre richtige Deutung. So war die besondere Lichtempfindlichkeit der Regenwürmer stets aufgefallen; *Graben* und *Finsen* konnten uns dafür erst die Erklärung bringen, indem sich in der Rückenseite der Regenwürmer reichlichst Hämatoporphyrin hatte nachweisen lassen. Die photodynamische Wirksamkeit des Hämatoporphyrins wurde in grundlegender Weise von *Hausmann* für das Tier, von *Meyer-Betz* in einem Selbstversuch für den Menschen erwiesen. Nach Injektion einer Hämatoporphyrinlösung konnte *Hausmann* bei weißen Mäusen einen Krankheitszustand setzen, der im wesentlichen in Lichtscheu, Hautjucken, Erythemen der Haut, Ödembildung, großer Unruhe besteht, ein Zustand, der zum Tode der Tiere führt, wenn dieselben nicht vorher durch Einbringen ins Dunkle der Heilung zugeführt wurden. Diesen akuten Lichterscheinungen sind die chronischen Formen der Erkrankung gegenüberzustellen, die man auslöst, wenn man die Tiere häufiger und für kürzere Zeit dem Sonnenreiz aussetzt. Diese biologisch höchst interessanten Feststellungen mußten nach zwei Richtungen hin befruchtend wirken, indem sie Ausgangspunkt zu neuen Fragestellungen wurden. Einmal für die Klinik, indem sich nachweisen ließ, daß mehrere bis nun ungeklärte Erkrankungen in der Schädigung durch Licht ihre Wurzel haben dürften, das andere Mal, indem man das all diesen biologischen Veränderungen zugrunde liegende Substrat zum Gegenstand der Untersuchung machte und sich die Frage nach Veränderungen, welche die lebende Substanz, und zwar in ihrem essentiellen Prinzip — also die Eiweißkörper — durch Licht erfahren müssen, vorlegte. Aus der Klinik seien die wesentlichsten aktinisch bedingten Erkrankungen angeführt. Die beim Tier in den Versuchen *Hausmanns* festgestellten Erscheinungen fanden ihr Analogon in den für Hydroa aestivalis seu vacciniformis (*Hutchinson* und *Bazin*) charakteristischen Hautveränderungen, und tatsächlich verdanken wir *Ehrmann* für das akute Stadium der Hydroa aestivalis den Nachweis von Hämatoporphyrin im Harn. *Perutz* konnte dann in Fällen von durch Sulfonal gesetzter Hämatoporphyrie eine besondere Lichtempfindlichkeit des Integumentes erzeugen. Weiters wurde von *Raubitschek*, *Horbaczewski* u. a. die Bedeutung des Lichtes für die Pellagra und namentlich für die der Krankheit zukommenden Hauterscheinungen in einwandfreier Weise nachgewiesen. Diese Autoren stützten ihre an Menschen gemachten Beobachtungen durch das Tierexperiment; sie konnten an weißen Mäusen, die mit Mais und Reis ernährt

worden waren, durch Sonnenlicht Hautveränderungen (Allgemeinstörungen) setzen, welche nach Entwicklung der Erscheinungen durch Einbringung ins Dunkel zum Schwinden gebracht werden konnten. Diese Versuche fanden durch *Umnus* Bestätigung. Was die Pellagra beim Menschen, ist im wesentlichen die Buchweizenkrankheit bei den Tieren. Und auch in der Pathogenese des Beri-Beri scheint dem Licht eine größere Bedeutung zuzukommen.

Was die Wirkung des Lichtes auf die Eiweißkörper betrifft, so verdanken wir diesbezüglich *Chalupezki* und vor allem *Schanz* grundlegende Feststellungen. *Dreyer* und *Hausen* sprachen bereits 1907 die Eiweißkörper als photosensibel an. *Chalupezki* setzte Eiereiweiß und Eiweißlösungen, welche aus Kristallinsen von Schweinsaugen hergestellt wurden, dem Lichte der Quarzlampe aus. Er konnte beobachten, daß das Licht die leichtlöslichen Eiweißstoffe in schwerer lösliche und dann erst in unlösliche überführt, also die Albumine wurden über die Globuline in koaguliertes Eiweiß übergeführt. Das gleiche Ergebnis konnte nun an Linsen lebender Tiere gezeigt werden. So wurde darauf hingewiesen, daß der Star in den Tropen und Subtropen häufiger vorkomme als bei uns und 10 bis 20 Jahre früher reife! Das Prinzipielle, das all diesen Erscheinungen zugrunde liegt, ist in der Tatsache zu suchen, daß das Licht in der Linse nicht nur reflektiert, sondern auch diffundiert wird, und zwar wächst die Diffusion umgekehrt proportional zur vierten Potenz der Wellenlänge. Je nach dem Bereich der ellenlänge werden die Strahlen verschieden tief in das Gewebe eindringen. *Schanz*, der nachweisen konnte, daß der Zuckerstar eine durch Licht bedingte Erkrankung der Linse darstellt, indem diese durch Zucker photosensibel geworden war, legte sich vor allem die Frage vor, welcher Art die in den Eiweißlösungen durch das Licht erzeugten Veränderungen seien, wenn dem Eiweißkörper der Zelle photosensible Eigenschaften vindiziert werden dürfen. *Schanz* konnte nun zeigen, daß es bei der Belichtung von dialysiertem Eiweiß wohl zu einer Ausflockung, aber zu keiner Koagulation kommt und daß dem reinen Eiweiß photosensible Eigenschaften zukommen und konnte *Neuberg* widerlegen, der chemisch reine Körper als lichtunempfindlich betrachtet. *Schanz* konnte im Gewebe bei Zuckerkranken Aceton nachweisen und feststellen, daß dasselbe bei Tageslicht photosensibel sei. Der Versuch lehrt, daß die Zustandsänderungen, die das Licht in der Eiweißlösung erzeugt, nicht auf die Zersetzung des Acetons zurückzuführen sei, sondern, daß die durch das Licht in der Eiweißlösung bedingte Veränderung bloß durch Anwesenheit des Acetons gesteigert werde. Während nun *Neuberg* den Sitz der photokatalysatorischen Wirkungen in anorganische Salze (Eisen, Mangan, Arsen, Quecksilber) verlegt, lehren die Versuche *Schanz*, daß organische Sub-

stanzen auch in chemisch reinem Zustande insoweit lichtempfindlich sind, als das Licht von ihnen absorbiert wird. Dadurch zeigte *Schanz* zum erstenmal, daß die photodynamische Wirkung nicht an die Fluorescenz des Stoffes gebunden sei, und erbrachte weiters den Beweis, daß dem Hämoglobin keine sensible Wirkung auf Eiereiweiß zukomme, sondern wies nach, daß das Hämoglobin in derselben Weise wie das Linsen-, Eier- oder Serumeiweiß lichtempfindlich sei, nur noch viel lichtempfindlicher als alle übrigen Eiweiße. Um nun zu entscheiden, ob das Hämoglobin auf Eiereiweiß etwa im Sinne wie Eosin oder Chlorophyll sensibilisierend wirke, führte er folgenden Versuch aus: Er setzte Eiereiweiß einmal mit Hämoglobinlösung zusammen und dann beides getrennt dem Lichte aus. Es ließen sich keinerlei Unterschiede nachweisen, das Hämoglobin wurde in gleicher Weise wie das Eiweiß geschädigt. Die Versuche von *Schanz* wurden nun jüngst von *Pfeiffer* in vollem Umfang bestätigt und erweitert. Auch er konnte zeigen, „daß es sich um einen echt photodynamischen Vorgang handle und daß alle Einwirkungen, welche diesen fördern, beschleunigen und verstärken, auch die Eiweißkörper verändern".

Eine alte Erfahrungstatsache lehrt, daß die pigmentierten Individuen dem Licht gegenüber widerstandsfähiger sind als die mit heller, unpigmentierter Hautbeschaffenheit. Diese Beobachtung führt ja auch in der Lehre vom Pigment zu der Auffassung, das Pigment als lichtschützenden Faktor zu erklären. So konnte auch nachgewiesen werden, daß die Neger von den Erscheinungen der Pellagra verschont bleiben. Dieser Befund findet sein Analogon in dem sehr instruktiven Fall *Lesser*s, der an einem Vitiliginösen einen Sonnenbrand beobachten konnte, bei welchem sich das Erythem und die Blasenbildung bloß auf die vitiliginösen Stellen lokalisieren. Kommt dem Pigment auf der einen Seite eine lichtschützende Wirkung zu, indem es geradezu als Selbstschutz angesehen werden kann, so beruht diese Wirkung andrerseits auf seinem Vermögen, Licht stärker zu absorbieren. In diesem Sinne wirkt es wiederum, wie wir dies aus der Pflanzenphysiologie vom Chlorophyll her kennen, als starker Lichtsensibilisator, und zwar begünstigt es die Tiefenwirkung des Lichtes.

Die lichtbiologischen Studien zeigten uns, daß die Eiweißkörper durch Einfluß des Lichtes direkte Veränderungen erleiden, indem löslichere in unlöslichere Formen übergeführt werden. Im gleichen Sinne sprechen auch die Feststellungen von *Fernau* und *Pauli* über die Einwirkung der Radiumstrahlen auf Kolloide. *Fernau* und *Pauli* konnten zeigen, daß eine direkte Einwirkung der durchdringenden Radiumstrahlen auf das native Eiweiß im Sinne einer irreversiblen Zustandsänderung des Proteins erfolge.

Überblicken wir die hier nur grob skizzierten wesentlichen Feststellungen aus der Lichtbiologie, so sehen wir vor allem, daß die Veränderungen, die das Licht am Eiweiß setzt, irreversibler Natur sind und durch Stoffe beschleunigt oder gehemmt werden können. Wir werden demnach positive und negative Lichtsensibilisatoren bzw. -katalysatoren voneinander zu scheiden haben. Diese Stoffe können im Organismus selbst gebildet werden — also endogen bedingt sein — wie das Chlorophyll, Hämoglobin, Hämatoporphyrin, Phyloporphyrin und die beim intermediären Stoffwechsel sich bildenden Produkte, wie Zucker, Milchsäure, Aceton, Harnstoff und Alkohol, oder sie können von außen in Form von Nahrungsstoffen oder in Form von Arzneien dem Organismus zugeführt werden, also exogener Natur sein, wie die anorganischen Mineralsalze, vor allem Eisen, Mangan, Arsen, Uran und die Anthracenderivate (*Neuberg*) und schließlich die von außen zugeführten Gifte usw. Demnach werden wir zwischen endogenen und exogenen Katalysatoren zu differenzieren haben.

XXI. Kolloidtherapie.

Ausgehend von seinen tierexperimentellen Untersuchungen, faßt *Luithlen* sowohl Aderlaß als auch Serumtherapie und schließlich die gesamte Proteinkörpertherapie unter den Begriff der Kolloidtherapie zusammen. „Als Kolloidtherapie fasse ich alle Behandlungsarten zusammen, bei denen es zur parenteralen Zufuhr kolloidaler Substanzen und damit zu einer Änderung im kolloidalen System des Organismus kommt.“ (*Luithlen.*)

Luithlen konnte in seinen umfangreichen Experimentalarbeiten den Einfluß von Elektrolyten und Nichtelektrolyten auf die Reaktionsfähigkeit der Haut bzw. auf entzündliche Veränderungen an derselben nachweisen.

Ausgehend von den Studien über die Kalkwirkung, in welchen er analog den Arbeiten von *Wichowsky*, *Chiari* und *Januschke* zeigen konnte, daß kalkgefütterte Tiere eine geringere Reizbarkeit zeigen als kalkarm ernährte und weiters daß durch Verabreichung von Kalk entzündlich veränderte Haut ihren exsudativen Charakter verlieren könne, gelangte er zur Erweiterung seiner Anschauungen und wurde dazu geführt, den ganzen Fragenkomplex einheitlich in den Begriff der Kolloidtherapie einzubeziehen.

Nach *Luithlen* ist es gleichgültig, ob man nun zur Herabsetzung der Reaktionsfähigkeit der Haut für Reize derselben Elektrolyte oder Nichtelektrolyte zuführt oder in Form von Autoseruminjektionen eine Serumtherapie vornimmt oder endlich Vaccinetherapie übt, gleichgültig, ob Milchinjektionen verabreicht werden oder ein Aderlaß gemacht wird. All diesen Medikationen liegt ein

einheitlicher Gedanke zugrunde: im Prinzip die Hautreaktion nach der entzündlichen Richtung herabzusetzen.

Die bei den verschiedenen Dermatosen angestellten blutchemischen Studien ließen uns nun erkennen, daß tatsächlich verschiedene Abweichungen von der Norm bestehen, und zwar ließ sich sowohl eine Verschiebung der Elektrolyte im Blut (Chloride, Kalk) als auch der Nichtelektrolyte (Zucker, Harnsäure, Cholesterin) feststellen.

Insofern sprechen all diese Befunde im Sinne *Luithlens*, als nach ihm Elektrolyte und Nichtelektrolyte die Reaktionsfähigkeit der Haut nach der einen oder anderen Seite hin beeinflussen.

Die auf Grund der blutchemischen Analyse zum erstenmal erhobenen Beobachtungen geben uns neue Gesichtspunkte in die Hand, die es uns ermöglichen, all das, was *Luithlen* Kolloidtherapie nennt, auf eine einheitliche Basis zu bringen und wissenschaftlich zu fassen.

Durch den Aderlaß schaffen wir auf die schnellste Weise die im Blut retinierten Stoffe weg.

Wir wissen, daß Vermehrung von Cholesterin und Zucker die Reaktionsfähigkeit der Haut nach mehreren Seiten hin verändert. Das Cholesterin wirkt einmal durch sein Wasseranziehungsvermögen im Sinne der Quellung. Ferner durch seine Fähigkeit, Toxine und Gifte abzufangen und eventuell an die Zelle heranzubringen, zu verankern, im Sinne der *Overton-Meyer*schen Lipoidtheorie.

Der Zucker einmal in seiner auf das Eiweiß gerichteten entquellenden Wirkung, das andere Mal als positiver Lichtkatalysator.

Daraus resultieren zwei Erscheinungsmöglichkeiten: erstens die abnorme Empfindlichkeit der Haut auf Lichtreize, zweitens die Art, in der die vom Reiz betroffene Haut antworten wird. Indem der Zucker im Sinne der Entquellung wirkt, so wird die Morphe vorwiegend exsudativen bzw. desquamativen Charakter tragen.

Vermehrter Kalkgehalt im Blut wird nach *Luithlen*, *Chiari* und *Januschke* die entzündlichen Veränderungen herabsetzen. Nun fanden wir gerade in einzelnen Fällen chronischer Ekzeme und Urticaria, dem eigentlichen Indikationsgebiet der Kalktherapie, den Kalkspiegel im Blute abnorm erhöht.

Bei genauerer Durchsicht der diesbezüglichen Literatur haben wir, wie bereits im Kapitel über Kalk ausführlich erörtert wurde, nachweisen können, daß sich die diesbezüglichen Angaben ausschließlich auf das exsudative Moment beschränken und den Begriff der Entzündung einfach mit Exsudation identifizieren. Wie dort bereits eingehend ausgeführt wurde, stellt die Exsudation nur eine Teilerscheinung des Entzündungsproblemes dar. Daß gerade der Kalk bzw. seine Vermehrung im Blut der Exsudation entgegen-

wirkt, wird uns aber weiterhin nicht verwundern können, wenn wir bedenken, daß dem Kalk eine quellende Wirkung auf die Eiweißkörper zukommt und die Quellung klinisch in der Infiltration bzw. im Ödem repräsentiert wird. Es wird also tatsächlich ein Plus oder Minus von Elektrolyten bzw. von Nichtelektrolyten im Blut die Reaktionsfähigkeit der Haut herabsetzen bzw. dieselbe erhöhen.

Werden wir demnach durch den Aderlaß den Organismus am schnellsten von Retentionsstoffen befreien und dadurch die Viscosität ändern, so wird es uns auf der anderen Seite durch Einverleibung von Eiweißkörpern ermöglicht, via Störung des Ionengleichgewichtes direkten Einfluß auf die Haut bzw. auf ihre Reaktionsfähigkeit zu nehmen.

Diesbezüglich möchte ich zwei Momente als wesentlich herausheben: die Eiweißtherapie, in welcher Form auch immer sie nun geübt werden mag, ob nun in Form der Vaccine, des Serums, der Milch oder schließlich nach *Klingmüller* des Terpentins, also körperfremder Substanzen. Vor allem wird der Cholesteringehalt des Blutes und dadurch das Gewebe direkt beeinflußt. Daher möchte ich den Schwerpunkt des ganzen Problems der Kolloidtherapie in das Cholesterin und in die Verhältnisse der Viscosität verlegen. Das Cholesterin wiederum wird nach zwei Richtungen hin von Bedeutung sein. Einmal, indem es auf Quellungs- und Entquellungserscheinungen im Gewebe Einfluß nimmt. Dem Cholesterin kommt nämlich gleich einem Schwammorgan wasserbindende Fähigkeit zu. Durch eine Vermehrung an Cholesterin werden wir demnach im Sinne einer Quellung arbeiten. Erhöhte Quellung wird sich klinisch in der Neigung zu ödematösen Veränderungen manifestieren, also prinzipiell der Exsudation entgegenarbeiten. Dabei darf aber nicht außer acht gelassen werden, daß sich, wie übrigens bei allen Reaktionen am Eiweiß, die Reaktionskurve über ein gewisses Maximum nicht erheben wird. Jeder Reiz, der den isoelektrischen Punkt überschreitet, wird zu einer entgegengesetzten Reaktion führen. Demnach werden wir bei einer gewissen Cholesterinkonzentration das Maximum der Wirkung, der wir nachstreben, finden und, wenn dieses Maximum überschritten ist, die entgegengesetzte Reaktion erwarten müssen.

Dieses Moment scheint mir besonders wichtig zu sein für Fragen der Dosierung in der Kolloidtherapie: die Wichtigkeit, nicht zuviel, aber auch nicht zuwenig zu verabreichen, die Gefahr einer Überdosierung, die Nutzlosigkeit einer Verzettelung der Therapie. Es ist ja nur zu klar, daß wir, wenn wir der Exsudation entgegenarbeiten wollen, bei Überdosierung jenes Maximum an

Konzentration beispielsweise überschreiten und dadurch zu einer Entquellung im Gewebe Anlaß geben.

Nach einer anderen Seite hin wird aber das Cholesterin ebenfalls zu wirken in der Lage sein: im Sinne der Lipoidtheorie. All jene Krankheitserscheinungen, welche wir aus einer Intoxikation zu erklären gewohnt sind, sei es nun, daß diese Intoxikation exogen oder endogen bedingt ist, werden wir durch eine Veränderung des Cholesteringehaltes prinzipiell beeinflussen können. Denn das Cholesterin, wenn es zu gering im Organismus ist, kann durch die Eiweißtherapie beeinflußt, und zwar vermehrt werden und dadurch befähigt, Giftstoffe zu binden. Bei all diesen Fragen darf aber ein wichtiges Moment, das mir für diesen ganzen Gegenstand von prinzipieller Bedeutung zu sein scheint, nicht außer acht gelassen werden: daß wir durch jeden Eingriff, der das Blut trifft, direkt das Gewebe treffen.

Nach den grundlegenden Untersuchungen von *Monakow* und *v. Noorden* sowie in letzter Zeit von *Gudzent* wurde die Bedeutung des Gewebes für die Retention von Stoffen im Blut nachgewiesen. Heute müssen wir sagen, daß jeder Vermehrung irgendeines Stoffes im Blut eine solche im Gewebe vorausgeht. Ich kann also sowohl durch den Aderlaß Stoffe vom Gewebe bzw. vom Blut ableiten als auch durch Injektionen von Eiweißsubstanzen die Stoffe im Blut und im Gewebe direkt beeinflussen und auf diese Weise die klinischen Manifestationen an der Haut ändern.

Neben dem Cholesterin käme als zweites Moment die Viscosität des Blutes in Betracht.

Alle Eingriffe, welche *Luithlen* unter den Begriff der Kolloidtherapie einschließt, beeinflussen direkt die Viscosität des Blutes.

Der Viscosität des Blutes scheint aber für Hautveränderungen, denen ja letzten Endes Veränderungen des Capillarstystems zugrunde liegen, wesentliche Bedeutung zuzukommen, ein Moment, das unserem Ermessen nach bisher zuwenig beachtet worden war. In letzter Linie wird ja auch die Viscosität des Blutes eine Funktion des Wassergehaltes sein und daher den Gesetzen von Quellung und Entquellung unterstehen. Inwieweit die Viscosität der Blutkörperchen mit der Quellung derselben und diese wiederum mit dem Ionengleichgewicht bzw. der Art der Elektrolyte und hier wiederum mit deren Antagonismus zusammenhängen, wurde im betreffenden Kapitel eingehend auseinandergesetzt.

Schließlich wird die Organotherapie im gleichen Sinne auf all die entsprechenden Zustände indirekten Einfluß nehmen. Auf die Organotherapie, welche wir daher lieber von der Kolloidtherapie als der direkt auf Blut und Gewebe Einfluß nehmenden Therapie

abtrennen möchten, haben wir im Kapitel „Innere Sekretion“ im besonderen hingewiesen.

So glauben wir durch die von uns erbrachten blutchemischen Studien neue Gesichtspunkte und eine exakte Grundlage für die bisher lediglich mehr der Erfahrung entstammende Kolloidtherapie erbracht und dieselbe auf eine einheitliche Basis gestellt zu haben.

Umfangreiche, von diesem Gesichtspunkt aus durchgeführte Untersuchungen werden nun notwendig sein, um die Beziehung zwischen chemischer Veränderung des Blutes und kolloidtherapeutischen Maßnahmen festzulegen.

Klinischer Teil.

I. Allgemeine Bemerkungen.

Was die Morphe der Haut anlangt, werden die charakteristischesten Veränderungen durch Papel, Quaddel, Bläschen, Blase, Ödem und Erythem repräsentiert. Als subjektives Symptom wäre der Juckreiz zu erwähnen. Auch die entzündlichen Veränderungen an der Haut treten in den eben genannten Morphen in Erscheinung. Exsudation und Desquamation stellen pathologisch veränderte Funktionszustände an der Haut dar.

Es ist nun von besonderem Interesse, daß *Ernst Přibram* den Versuch unternommen hat, diese morphologischen Veränderungen an der Haut aus der durch eine Quellung im Gewebe bedingten Zustandsänderung zu erklären. Er spricht die Papel und Quaddel als Ausdruck lokaler Quellungsänderungen der Haut in ihren obersten Schichten an, während das Ödem eine Änderung im Quellungszustand aller, auch der tief gelegenen Hautschichten, darstellt. Die Entzündung, die ich im wesentlichen aus der Schwellung, der Spannung und der vermehrten Sekretion zusammensetzt, kann ebenfalls von dieser Seite aus einer Deutung zugeführt werden, und zwar wird die Schwellung als klinische Manifestation für die bestehende Gewebsquellung, die Spannung für den Quellungsdruck und die vermehrte Sekretion für die Entquellung zu betrachten sein. Das Bläschen bzw. die Blasenbildung an der Haut stellt bloß ein weiteres Stadium der Quaddel bzw. der Papel dar, und zwar scheint für das Zustandekommen der Blasenbildung der Quellungsdruck integrierende Bedeutung zu erlangen. Die Blase stellt gleichsam eine Funktion des herrschenden Druckes dar. Für diese Auffassung spricht einmal das durch *Weidenfeld* erbrachte Experiment und weiters die klinische Erfahrung, nach welcher wir oftmals aus der Quaddel die Blase entstehen sehen, indem wir neben Knötchen und Quaddel Blasenbildung beobachten (Pruritus, Prurigo der Kinder). *Weidenfeld* zeigte in seiner Arbeit „Zur Physiologie der Blasenbildung der Haut", daß die Blase von dem in der Haut herrschenden Druck abhängig sei und daß Größe und Form derselben proportional den bestehenden Druckschwankungen gehe. Jede Quellungsänderung an der Haut führt zu Veränderungen im Quellungsdruck. Erhöhter Quellungs-

druck wird zur Blasenbildung führen, Abnahme desselben zur Exsudation. So wie wir die Blase als aus der Quaddel hervorgegangen deuten wollen, so erscheint uns das Knötchen als die kleinste Form der papulösen Manifestation an der Haut. Somit wären wir imstande die Efflorescenzbildung an der Haut, wie sie die verschiedensten Dermatosen charakterisiert, aus den physikochemischen Veränderungen des Gewebes zu erklären und sie dadurch einer biologisch tieferen Deutung zuzuführen. Desquamation ist bloß ein Folgezustand der durch die Entzündung geschaffenen Veränderungen an der Haut.

Für diese ganze Betrachtungsweise wie auch für das Zustandekommen des Erythems, das ja bloß den klinischen Ausdruck für die bestehende Hyperämie darstellt, erscheinen uns die Vorstellungen *Schade*s von prinzipieller Bedeutung und sollen daher in diesem Zusammenhang eingehend besprochen werden. Nach *Krause* endigt jede sensible Nervenfaser in einem Kolbenkörperchen. Man unterscheidet die Corpuscula lamellosa (*Vater-Paccinischen* Körperchen), die Corpuscula *Meissneri* (die Tastkörperchen) und weiters noch die *Rufini*schen und *Golgi-Mazzoni*schen Körperchen. Sie alle unterscheiden sich voneinander teils durch ihre Größe, teils durch die Zahl der Lamellen ihrer Hülle und teils durch den Verlauf der Nervenfasern (*Rabl*). *Michailoff* und *v. Schuhmacher* haben die enge Beziehung dieser Körperchen zum Gefäßsystem hervorgehoben und dieselben als Blutdruckregulatoren angesprochen. *Schade* war die Ähnlichkeit im Bau der *Vater*schen Körperchen mit dem Grundtypus eines Osmometers aufgefallen. „Beiden Gebilden ist das Vorhandensein der semipermeablen Kapsel mit Flüssigkeitsfüllung gemeinsam. Im *Vater*schen Körperchen ist an Stelle des Steigrohres als druckmessendes Organ ein Innenkolben mit eingelagertem sensiblen Achsenzylinder gegeben. Die große Zahl der Kapsel beim *Vater*schen Körperchen erscheint geeignet, dem Innenkolben einen erhöhten Schutz vor mechanischen Einflüssen zu verleihen."

Schade hat *Vater*sche Körperchen exstirpiert und in frischem Zustand untersucht und konnte zeigen, daß die Körperchen in hypertonischen Lösungen schrumpfen und in hypotonischen Lösungen aufschwellen. Sie zeigen in Säure, namentlich Essigsäure, glasige Quellung, in Alkali (Natronlauge) grobkörnigen Ausfall. „Übertragt man diese Art der Reaktion auf das Verhalten der Körperchen im Gewebe, so muß nun eine jede Störung der osmotischen Isotonie der Gewebsflüssigkeit als eine Druckänderung am Innenkolben zur Geltung kommen und dort sich dem Nerven als vermehrter oder verminderter Druck mitteilen." *Schade* bezeichnet die *Vater*schen Körperchen als Schwellsinnsorgane. Das Lamellensystem der Körperchen wird von einem Capillarnetz durchspült und die Capillaren sprechen auf jede osmotische Schwankung kompensatorisch an. Das Körperchen wird außer durch einen sensiblen Nerven noch durch einen dem sympathischen System angehörigen Nerven versorgt. „Wenn in der Gewebsflüssigkeit eine osmotische Störung eintritt, so wird sich auch das Körperchen der Anisotonie entsprechend verändern. Der sensible Nerv des Innenkolbens erfährt durch den abnormen Druck eine Erregung. Diese Erregung bedingt reflektorisch auf dem Wege des Sympathicus eine Hyperämie des ganzen Bezirkes. Unter der Wirkung dieser Hyperämie kommt es innerhalb und außerhalb des Körperchens zu einem osmotischen Ausgleich. Ist der Ausgleich völlig erreicht, so hat auch der Innendruck des Körperchens seine normale Höhe erlangt, der Reiz hört auf, das Körperchen hat durch seine Osmosensibilität und die damit reflektorisch verknüpfte Hyperämisierung die regulatorische Beseitigung der Gewebsanisotonie zustande gebracht." Nach *Schade* käme den *Vater-Paccinischen* Körperchen die Bedeutung eines osmosensiblen und osmoregulatorischen Organs zu. Wie wir

wissen, können Quellung und Entquellung an den einfachsten Formen der Nervenendigungen vor sich gehen. Diese hier von *Schade* entwickelte Vorstellung wäre nun geeignet, die verschiedenen Veränderungen an der Haut aus den durch Quellung bzw. Entquellung gesetzten Zustandsänderungen im Gewebe zu erklären. Anhäufung physiologischer Reaktionsprodukte gäbe physikochemisch eine der Ursachen für die Entzündung ab. Entstehung pathologischer Stoffwechselprodukte könnte zu Ödem führen, während lokale Milieuänderungen, wie eine Verätzung, ein Insektenstich, lokalentzündliche Erscheinungen setzen könnten. Da Quellung zu Hydratation am Eiweiß führt und diese gesetzte Zustandsänderung reversibler Natur ist, wird auch für die Pathologie die Reversibilität bzw. Irreversibilität einer Zustandsänderung von Bedeutung sein, insofern als reversible Änderung in klinisch-pathologischem Sinn Heilung, irreversible Änderung den Zelltod bedeuten. Dauernder Verlust der Quellfähigkeit führt zur Autolyse.

Zusammenfassend gelangen wir zu der Vorstellung, die morphologischen Veränderungen der Haut physikochemisch aus Quellungs- und Entquellungserscheinungen erklären zu können, wobei wir die Endigungen der sensiblen Nerven im Sinne *Schades* als osmoregulatorisches Schwellsinnsorgan auffassen möchten, und betonen, daß kleinste Säureveränderungen genügen, um Zustandsänderungen im Gewebe im Sinne einer Quellung zu setzen. Die Säuremengen sind viel zu gering, um klinisch als Acidose in Erscheinung zu treten, und dennoch in der Lage, am Kolloid Zustandsänderungen, wenn auch oftmals nur flüchtiger Natur, hervorzurufen. Wenn wir bedenken, daß *Heidenhain* jede Zelle als secernierend oder der Sekretion fähig ansieht und daß er zwei Gruppen der Lymphagoga voneinander scheidet, wobei die erste Gruppe im Prinzip durch die Proteinkörper repräsentiert zu werden scheint, die zweite Gruppe durch Elektrolyte, wenn wir weiters bedenken, daß *Heidenhain* dem Zucker eine spezifisch sekretionsauslösende Wirkung zuspricht, wir aber heute aus der Kolloidchemie wissen, daß dem Zucker ebenso wie dem Harnstoff ein im Prinzip exquisit entquellender Einfluß zukommt, so wird sich der Gedanke förmlich von selbst aufdrängen, die durch *Heidenhain* erhobenen Beobachtungen gleichfalls unter die vielleicht biologisch weitere Gruppe der Quellungs- und Entquellungserscheinungen einzuordnen.

II. Spezieller Teil.

1. Dermatitis eczematosa.

Das Ekzem stellt keine Krankheit an sich dar, sondern bedeutet bloß ein Stadium, und zwar das Manifestwerden eines Symptoms im Krankheitsbild der Ekzematose.

Besnier und *Darier* sprechen von Ekzematose und Ekzematisation, weil diese Bezeichnung den ganzen chronischen Krankheitszustand mit seinen manifesten und latenten Symptomen besser umspannt und daher den pathologisch und biologisch weiteren Begriff darstellt. Der Krankheitszustand, den wir als Ekzematose bezeichnen, ist einheitlich und unvariabel. *Brocq*

und *Bloch* sehen im Ekzem eine der hauptsächlichsten Manifestationen der exsudativen Diathese und stellen es neben das Heufieber, die Migräne, das Asthma und die ausgesprochene Gicht. *Ehrmann* spricht von Neurodermitis und führt intestinale Störungen ins Treffen und will im wesentlichen für das Zustandekommen ekzematöser Hautveränderungen ebenfalls Allgemeinstörungen beschuldigen.

War es also vom klinischen Standpunkt aus höchst interessant, den blutchemischen Verhältnissen bei ausgedehnteren Ekzemen nachzugehen, wobei vornehmlich auf die Verhältnisse der Harnsäure, des Kalkgehaltes und weiters des Zuckergehaltes geachtet wurde, so erschien der Versuch aussichtsreich, vielleicht auf diesem Wege tieferen Einblick in die Pathogenese dieser Gruppe von Erkrankungen erhalten zu können. Verhältnisse im Harnsäurespiegel mußten uns im Hinblick auf die angenommenen Zusammenhänge zwischen Hautveränderungen und arthritischer Diathese interessieren. Dem Kalkgehalt unser besonderes Augenmerk zuzuwenden, hat in dem Umstand seine Berechtigung, als die neueren Untersuchungen, welche wir namentlich der Wiener Schule *Hans Horst Meyers* zu danken haben, sich mit der Bedeutung des Calciumions für den Organismus beschäftigen und dahin zusammenzufassen wären, dem Kalk eine hemmende Wirkung auf die Gefäßdurchlässigkeit und eine nervendämpfende Wirkung zuzusprechen.

So mußte es auch für den Dermatologen besonders aussichtsreich erscheinen, einmal die umgekehrte Richtung der Betrachtungsweise einzuschlagen und nachzusehen, wie sich die de norma konstanten Calciumwerte des Blutes beim Ekzematiker verhalten. A priori wäre zu erwarten gewesen, daß sich im Blute von Ekzematikern eine abnorme Verminderung der Calciumwerte werde nachweisen lassen. Schließlich war es auch von Interesse, den Zuckerverhältnissen im Blut bei chronischen Ekzematosen besondere Aufmerksamkeit zu schenken, vor allem vom stoffwechselpathologischen Standpunkte aus. So könnte sich hinter den Fällen dieser chronisch rezidivierenden Ekzematosen eine larvierte Form von Diabetes verbergen, eine latente Glykosurie; namentlich nach unserer Auffassung, welche in den meisten Fällen chronischer Ekzeme den Pruritus als Kardinalsymptom anspricht. In der Pathologie des Ekzems oder richtiger der Ekzematose ist es seit jeher auffallend, wie sehr voneinander verschieden, die jeweiligen Individuen auf ekzematogene Reize reagieren. Und wir müssen *Weidenfeld* beipflichten, wenn er von individuellen Ekzemen spricht und wenn er sagt, daß jedes Individuum auf ekzematogene Reize mit dem ihm eigentümlichen Ekzem reagiert. Jeder Kliniker kennt die Fälle zur Genüge, die immer wieder mit exsudativen Ekzemeruptionen einhergehen, und jene, bei welchen

die Trockenheit und die Schuppung konstant das Bild beherrschen.

Wenn *Luithlen* experimentell zeigen konnte, daß die Ansprechbarkeit der Haut für entzündungserregende Reize durch die parenterale Zufuhr von Elektrolyten, insbesondere von Säuren, erhöht wird, so mußte es besonders interessieren, nachzusehen, ob wir nicht in Fällen von Ekzemen, also in jenen Fällen mit einem erhöhten Reaktionszustand der Haut im Blut die Anwesenheit von Elektrolyten, welche im Sinne des Experimentes zu wirken vermögen, feststellen könnten. Es war daher klar, daß wir neben den Anionen auch die Kationen im Blute berücksichtigen mußten.

Im Salzstoffwechsel sind es vornehmlich das Kochsalz, ferner das Calcium und schließlich das Kalium, welche unsere Aufmerksamkeit im besonderen Maße beanspruchen. Ich habe mich in meinen Untersuchungen bis auf ganz vereinzelte Fälle, in denen auch die Kaliumkonzentration bestimmt wurde, vorerst nur mit Kalk und dem Natriumchlorid befassen können. Das Kalium mußte leider in meinen Untersuchungen vernachlässigt werden, da sich Kalibestimmungen besonders kostspielig stellen. Auch nach einer anderen Richtung hin sind die von mir gemachten Untersuchungen gerade im Hinblick für die uns hier beschäftigende Frage unvollständig, da nur in den wenigsten Fällen bisher dem Verhalten des Wassers im Blut die ihm zukommende Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Derzeit sind Untersuchungen im Gange und scheinen gerade für die Dermatosen höchst wichtige Resultate zu ergeben; denn für Fragen der Quellung und Entquellung müssen wir neben dem Salzstoffwechsel dem Wasserstoffwechsel im Blut unsere besondere Aufmerksamkeit schenken. Aber auch im Hinblick auf Quellungs- und Entquellungsverhältnisse schien es wichtig, dem Verhalten von Zucker im Blut besonderes Interesse zu schenken, weil wir wissen, daß der Zucker auf Kolloide entquellend wirkt. Schließlich muß dem Zucker als Photosensibilisator noch eine weitere, und zwar wichtige Rolle zugesprochen werden. Für die Pathogenese aller Dermatosen, im besonderen aber für die der Ekzeme darf die Bedeutung des Lichtes nicht übersehen werden; es kann nicht oft genug und scharf betont werden, welch maßgebende Rolle gerade dem Licht als pathogenem Reiz für die Ekzemgenese zukommt. Wie ein Organismus auf Licht reagiert, wird ja, wie wir den Resultaten der lichtbiologischen Forschung verdanken, vom jeweiligen Vorhandensein bzw. Fehlen von Lichtkatalysatoren abhängen. Und nach dieser Richtung hin kommt dem Zucker eine ganz wesentliche Bedeutung zu.

Das Ekzem, als in die große Gruppe der Neurodermitis einbezogen, läßt für sein Zustandekommen neurogene Einflüsse mit ins Kalkül ziehen (*Ehrmann*).

Wenn nun *Ehrmann* von Neurodermitis spricht, so mußte auch von diesem Gesichtspunkt aus gerade das blutchemische Verhalten und hier wiederum das Verhalten des Kalkgehaltes besonders wertvolle Aufschlüsse bringen. Die alltägliche klinische Erfahrung lehrt, daß in Fällen chronischer Ekzeme eine erhöhte Reizbarkeit der sensiblen und vasomotorischen Systeme besteht. Das post oder propter hoc wird sich für diese Fälle ebenso wie für manch andere Fragen in der Medizin nicht leichterdings entscheiden lassen. Immerhin ist aber die Vorstellung nicht von der Hand zu weisen, daß durch abnorme Verschiebungen im Kalkstoffwechsel gerade das für die Dermatosen maßgebende vegetative Nervensystem nach der einen oder anderen Seite hin getroffen und durch einen erhöhten Erregungszustand für das Zustandekommen der ekzematösen Veränderung ein vorbereitendes Terrain abgeben wird. Jene Autoren, welche der Auffassung huldigen, daß es ohne Mitbeteiligung eines erhöhten Nerventonus niemals zu einer dermatitischen Hautreaktion kommen könnte, also jene Autoren, welche jede Manifestation der Haut im Sinne *Kreibichs* als eine angioneurotische Entzündung deuten, müßten Zustandsänderungen im Nervensystem für das Zustandekommen der Hautmanifestationen supponieren. Für diese Zusammenhänge aus dem Verhalten der Blutzusammensetzung vielleicht konkretere Anhaltspunkte gewinnen zu können und alle die sich ergebenden Fragen dadurch auf eine faßbarere Basis zu bringen, durch Determination schärfer zu umspannen, wird dazu führen müssen, die Blutchemie zur Erforschung dieses ganzen Fragenkomplexes in erweitertem Maße mit heranzuziehen. Wir dürften von dieser Seite manchen Aufschluß erhoffen! So wäre a priori eine Verminderung des Kalkgehaltes im Blut auch im Sinne jener Autoren zu erwarten gewesen, welche sich auf dem Boden *Ehrmanns* oder *Kreibichs* bewegen. Alle diese Momente zusammen mußten unser Interesse für diese Frage in noch erhöhtem Maße in Anspruch nehmen. Dabei ist es auffallend, daß wir in der ganzen Ekzemlehre sowenig, ja fast soviel wie gar nichts über die bestehenden oder geänderten Tonusverhältnisse des Hautgefäßsystems zu hören bekommen. Und wie mir scheint, müßte doch gerade für Fragen der entzündlichen Veränderungen an der Haut besonders den Tonusverhältnissen eine weit größere Bedeutung zukommen. Bedenken wir, welch gewichtige Rolle in der internen Klinik den Blutdruckverhältnissen zukommt, bedenken wir, daß die interne Klinik ein Bild der vasculären Hypertonie herausgearbeitet hat, so drängt sich unwillkürlich die Frage auf, ob wir nicht, von dieser Seite herkommend, gerade für Fragen in der Dermatosenlehre tieferen Einblick gewinnen müßten, wenn wir weiters noch daran denken wollen, daß sich doch in keinem anderen Organ ein solcher Gefäßreichtum, namentlich ein Reichtum an Capillargefäßen befindet, wie in der Haut und daß weiters vielleicht in keinem Organsystem den capillaren Verhältnissen eine so große Bedeutung zufallen dürfte als eben für pathologische Veränderungen an der Haut. Und nicht zuletzt ist es auch aus dem rein äußerlichen Grunde, der es ermöglicht, die Veränderungen am Gefäßsystem direkt von der Haut zu abstrahieren, verwunderlich, daß man all diesen Verhältnissen bisher so wenig Aufmerksamkeit geschenkt hat.

Während wir uns über die Blutdruckverhältnisse in mehr weniger grober Weise Rechenschaft geben können, vermögen wir durch die modernen dermatoskopischen Methoden (*Weiss*, *Schur*, *Saphier* u. a.) diese Verhältnisse an der Haut klarer zu überblicken. Ich meine also, daß für die Lehre des Ekzems im besonderen, wie der Dermatitis im allgemeinen, Tonus- und Tensionsverhältnissen höhere Bedeutung zufallen dürfte als es bisher angenommen wird.

Fall 1[1]): Frau *E. W.*, 29 Jahre. Recidivierendes Ekzem des Gesichtes, der Hände, der Arme und des Halses. Quälender Juckreiz. Das Ekzem ist nässend. Blutkörperchenvolumen 46·3 (46), Zucker 74·29 (74·36), Harnsäure 5·65 (5·80), Chloride 0·362 (0·358), Cholesterin 0·1246 (0·130), Kalk 20·74 (20·64). Zusammenfassung: Harnsäure und Cholesterin vermehrt.

Fall 2: Herr *V. L.*, 60 Jahre. Ekzematose des Gesichtes, der Brust, der Inguinalgegend. Das Ekzem schuppend, es besteht quälendster Juckreiz, starke Infiltration an Stirn und Augenlidern und Schwellung der Ohrläppchen. Zucker 80·64 (80·84), Harnsäure 5·76 (5·89), Chloride 0·364 (0·372). Zusammenfassung: Harnsäure vermehrt.

Fall 3: Frau *G. S.* Chronisch rezidivierendes Ekzem unter der Mamma, hinter den Ohren, in inguine und Scheide. Blutkörperchenvolumen 40, Wasser im Gesamtblut 81·54, im Serum 94·54, auf die Blutkörperchen berechnet 62·50, Zucker im Gesamtblut 70·21 (70·44), Harnsäure 4·29, Chloride 0·364, Cholesterin 0·0982, Kalk 23·47 (23·69), Calciumionen 2·42. Zusammenfassung: Gerinnungszeit ist 9·5 Minuten, Blutkörperchenvolumen vermindert, Hypercholesterinämie, Hyperurikämie, Kalk vermehrt. Der Wassergehalt der Blutkörperchen stark vermindert.

Fall 4: Frau *K. L.*: Chronische Ekzematose, Alopecia totalis. Blutkörperchenvolumen 42·9 (42·1), Zucker 84·6 (84·0), Harnsäure 3·64 (3·80), Cholesterin 0·0729, Kalk im Plasma 14·34 (14·49), Calciumionen im Plasma 2·24 (2·24). Zusammenfassung: Der Zucker an der obersten Grenze der Norm, Gesamtkalk vermindert.

Fall 5: Frau *D. Fr.* Diabetes mit Ekzematose (Vagina, Mamma). Zucker 200·29, im zentrifugierten, defibrinierten Serum 350·10 (350·20), Harnsäure im defibrinierten Gesamtblut 5·0 (4·9). Zusammenfassung: Hochgradige Hyperglykämie und Hyperurikämie.

Fall 6: Fräulein *S. L.* Chronisch recidivierende Ekzematose des ganzen Gesichtes, beider Arme, stark juckend, die Haut zeigt allenthalben deutliche Infiltration, Knötchen und Bläschen zu Gruppen angeordnet, vorwiegend schuppend, nur am äußeren Gehörgang und hinter den Ohren nässende Stellen. Blutkörperchenvolumen 43·0, Wasser 81·42, Reststickstoff 14·68, Zucker 120·40, Harnsäure 7·28 (7·49), Chloride 0·360, Cholesterin 0·4328 (0·4320), Kalk 14·28. Zusammenfassung: Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Verwässerung des Blutes.

Überblicken wir die hier mitgeteilten Fälle, so zeigen sie übereinstimmend das Bestehen einer Hyperurikämie. Die Vermehrung der Harnsäure im Blut geht, wie die jüngsten Ergebnisse der Experimentalforschung über die Gicht namentlich durch *Gudzent* festgelegt haben, mit einer Uratohistächie einher. Daraus erhellt, daß der Vermehrung im Harnsäurespiegel des Blutes eine Vermehrung der Gewebsharnsäure parallel geht. Nach *Schade* genügen bereits kleinste Mengen von Hydroxyl- bzw. Wasserstoffionen, um im Kolloid Quellung zu setzen. Das Substrat, an welchem sich all diese Zustandsänderungen im Gewebe abspielen, ist im Eiweiß zu suchen, und wir werden uns in Anlehnung an die *Martin H. Fischer*sche Hypothese für berechtigt halten, diesen Verschiebungen im Ionengehalt eine Wirkung auf die bestehenden Quellungsverhältnisse der Gewebe zuzusprechen.

---

[1]) Die chemischen Blutanalysen wurden von Frau *Dr. Marianne Richter-Quittner* (Laboratorium *Dr. Stein*) in dankenswertester Weise ausgeführt.

Als einen zweiten, bemerkenswerten Befund möchte ich die in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bestehende Hypercholesterinämie hervorheben. Nach der Einteilung von *Přibram* zählt das Cholesterin in die zweite Gruppe von Reservestoffen. Das Cholesterin stellt einen Molekularkomplex dar, welcher Wasser adsorbiert. Es ist nun interessant, daß wir bei Ekzemen diese Hypercholesterinämie finden. Leider verfüge ich bisher nur über zwei Ekzemfälle, in denen ich, im Hinblick auf die mich hier beschäftigende Fragestellung, den Gehalt des Wassers im Blut bestimmen ließ[1]). Beide Fälle ergaben eine Verwässerung des Blutes. In einem der beiden Fälle ließ sich ein verminderter Wassergehalt für die Blutkörperchen berechnen, woraus sich schließen ließe, daß aus den Blutkörperchen Wasser ins Gesamtblut ausgetreten sei, daß also irgendein Prinzip im Gesamtblut vorhanden sein muß, welches den Blutkörperchen Wasser entzieht. Und da wir in beiden Fällen Hypercholesterinämie nachweisen konnten, so ist gewiß der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, vielmehr sogar sehr nahegelegen, diesen vermehrten Cholesteringehalt des Blutes für die bestehende Adsorption von Wasser verantwortlich zu machen. Dieser Zusammenhang zwischen Cholesterinämie einerseits, Wasserstoffwechsel andrerseits ist für die ganze Betrachtungsweise richtunggebend und muß zum Gegenstand ausgedehntester Untersuchungen werden. Von dieser Seite aus angegangen, könnte man vielleicht zu einer Klärung der Frage nach den Ursachen, warum in dem einen Fall die Ekzeme trocken, im anderen nässend verlaufe, beitragen? Handelt es sich doch in beiden Gruppen pathogenetisch prinzipiell um entzündliche Veränderungen an der Haut. Es wäre denkbar, daß jene Fälle, in denen sich infolge bestehender Hypercholesterinämie des Blutes Hydrämie einstellt, diese Hydrämie zu abnormen Quellungszuständen führt, welche klinisch Infiltration, Ödem und nicht zuletzt über Quellung der sensiblen Nervenendigungen hinweg Juckreiz setzen. Das Nässen, die Sekretion wird nach *Přibram* als Entquellung gedeutet. Der jeweilige Cholesteringehalt dürfte maßgebend sein, ob die durch Säuerung bedingte Zustandsänderung im Gewebe früher oder später durch Entquellung sich zurückbildet. In den Fällen von diabetischen Ekzemen ist es ohne weiteres begreiflich, im Blute einer Hyperglykämie zu begegnen. Ich verfüge aber auch noch über Fälle von Ekzemen, für welche das Bestehen eines Diabetes nach keiner Richtung hin in Frage kommen kann, in denen sich aber ebenfalls ein erhöhter Zuckergehalt im Blut hatte nachweisen lassen. Nun wissen wir, daß bei den verschieden-

[1]) Inzwischen hat sich das diesbezügliche Material vermehrt; eine große Anzahl von Ekzematosen zeigt Verwässerung des Blutes — Quellung der Blutkörperchen (14 Fälle).

artigsten neurogenen Störungen eine Hyperglykämie des Blutes zu finden ist. Weiters wäre in diesem Zusammenhange zu betonen, daß, wie ich persönlichen Mitteilungen Prof. *Faltas* verdanke, der bloße Schock des Aderlasses oftmals genügen kann, um zu einer Ausschüttung von Zucker ins Blut zu führen. Diese Art zu reagieren, ist für neuropathische Patienten charakteristisch, und so wäre es vielleicht möglich, für jene Fälle, in denen sich nach dem ersten Aderlaß hohe Zuckerwerte haben feststellen lassen, bei denen aber ein neuerlicher Aderlaß normale Zuckerwerte ergeben würde, abnorme Nerveneinflüsse verantwortlich zu machen; vielleicht wäre es möglich, auf diesem Wege den Begriff der Neurodermitis im Sinne *Ehrmanns* exakt-wissenschaftlich zu fundieren. Es wäre vorstellbar, daß bei diesen Typen von Menschen jeder psychische Schock, jeder Erregungszustand zu einer Hyperglykämie führt, ebenso wie wir ja aus der internen Klinik nervöse Glykosurien kennen.

Nun wissen wir aus der Kolloidchemie, daß durch Zusatz von Zucker an Gallerten Quellung beobachtet wird, und wissen aber weiters, namentlich durch die Untersuchungen *M. Richter- Quittners*, daß der Zucker als Nichtelektrolyt auf die Zustandsänderung der Eiweißkörper eine entquellende Wirkung ausübt. Diese Verhältnisse sind sehr komplizierter Natur und können von maßgebendem Einfluß für die Veränderungen an der Haut werden. Zustandsänderungen im Gewebe im Sinne erhöhter Entquellung würden uns manche Ekzematoseformen verständlicher machen. Aber noch ein weiterer Umstand ist in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen: Dem Zucker, wie den meisten organischen Verbindungen, kommt nach den grundlegenden Untersuchungen von *Schanz* und *Neuberg* photosensible Wirkung zu, d. h. der Zucker wirkt für Eiweiß im Sinne eines positiven Lichtkatalysators.

Aus diesem Gesichtspunkt heraus wäre das plötzliche Einsetzen eines Ekzems, wie überhaupt die plötzliche Überempfindlichkeit der Haut den verschiedenartigsten Reizen gegenüber, seien sie nun endogener oder exogener Natur, verständlich.

Was den Kalkgehalt anlangt, so wäre nach den geläufigen Vorstellungen wohl eine Verminderung desselben für Fälle chronischer Ekzeme zu erwarten gewesen. Nun zeigten unsere nach dieser Richtung hin angestellten Untersuchungen normale oder vereinzelt sogar recht tiefe Kalkwerte. Nach den üblichen Vorstellungen, namentlich nach den Experimentaluntersuchungen *Luithlens*, welcher zeigen konnte erstens, daß Kaninchen unter Verarmung an Natrium das Calcium zu speichern vermögen und unter Anreicherung von Natrium an Kalk verarmen und weiters daß diese kalkarmen Tiere eine erhöhte Neigung zu entzündlichen

Hautaffektionen besitzen, wäre in unseren Fällen von chronischen Ekzemen ein vermehrter Calciumgehalt zu erwarten gewesen. Da dies nicht der Fall ist, so dürfen wir vielleicht dem Calciumion noch nach anderer Richtung hin Bedeutung beimessen. Der Mangel an Calcium wird direkten Einfluß auf Quellungsvorgänge nehmen und, da dem Calciumion eine exquisit quellende Wirkung zukommt, wäre es vorstellbar, daß diese quellende Wirkung die Ursache für die Tatsache abgibt, daß kalkgefütterte Tiere exsudativen Prozessen gegenüber weniger empfindlich sind. Betrachten wir die nach dieser Richtung hin ausgeführten Experimentaluntersuchungen von *Chiari* und *Januschke* und von *Luithlen*, so berücksichtigen diese Autoren vornehmlich mit Exsudation einhergehende entzündliche Veränderungen und konnten im Kalk einen für exsudative Prozesse hemmenden Faktor feststellen. Hier scheint mir vielleicht der Punkt gelegen zu sein, von welchem aus dieser ganze Fragekomplex seiner Lösung zuzuführen wäre. *Ernst Přibram* faßt die gesteigerte Sekretion, die ja klinisch in der Exsudation in Erscheinung tritt, physikochemisch als einen Entquellungsvorgang auf. Da Calcium in der Kationenreihe in seiner für Eiweißkörper quellend wirkenden Eigenschaft an erste Stelle zu stehen kommt, so ist es immerhin vorstellbar, daß das Calciumion durch seine quellende Wirkung der entquellenden Zustandsänderung, d. i. der Exsudation entgegenarbeitet. In diesem Sinne wären vielleicht die erhobenen Befunde der verschiedenen Autoren einheitlich zu erklären. Hiermit wäre vielleicht auch die antagonistische Wirkung, die zwischen Kalium und Calcium besteht, in Übereinstimmung zu bringen. Vielleicht wäre auch dadurch die durch *Starkenstein* vertretene Auffassung, nach welcher dem Calciumchlorid die größte therapeutische Wirkung zukomme, verständlich, da das Chlorion zum Unterschied von Lactat im Sinne der Quellung wirkt, während die Anionen (Sulfat, Citrat, Acetat usw.) entquellenden Einfluß haben.

In diesem Zusammenhang sei auch der Kalk in seiner Bedeutung für die Gerinnbarkeit des Blutes erwähnt. Wir wissen, daß die Gerinnung des Blutes an das Vorhandensein von Calcium gebunden ist. Wir können abnorme Gerinnbarkeit auf vermehrten Calciumgehalt zurückführen und geringe Gerinnbarkeit mit vermindertem Kalkgehalt in causalen Zusammenhang bringen. Damit in Übereinstimmung kommen die therapeutischen Erfolge zu stehen, die wir durch Kalkzufuhr oft bei Hämoptoe und Hämorrhagien erzielen können. Fassen wir die Hämorrhagie physikochemisch etwa als Ausdruck einer Entquellung auf, so werden wir dem Calciumion die Wirkung im Sinne der Quellung zusprechen müssen und bei vermindertem Calciumgehalt erhöhte Entquellungsvorgänge im Organismus erwarten dürfen. Daher die

Wirkung des Kalkes bei katarrhalischen Prozessen. Von diesem Gesichtspunkt betrachtet wird auch seine obstipierende Wirkung verständlich. Wie aber die Wirkung des Calciums auf das Nervensystem zu erklären sein wird, z. B. seine Wirkung bei Spasmophylie der Kinder, ist nicht leichter Hand zu entscheiden, doch möchte ich auch für diese Verhältnisse Quellungs- und Entquellungseinflüssen maßgebende Rolle beimessen. Durch Säuerung werden die Nerven in einen Quellungszustand versetzt und geraten dadurch in einen abnormen Erregungszustand. Jeder Reiz führt zu einer Nervenerregung, jede Erregung physikochemisch zu einer Zustandsänderung im Sinne der Quellung. Zu untersuchen wäre nun, welches Stadium überwiege, ob das der Quellung oder das der Entquellung und mit welchem der beiden Stadien die jeweilige klinische Erscheinungsform zusammenfällt.

Haben wir durch die chemische Blutanalyse als für die Ekzeme charakteristisch abnorme Säuerung, abnorme Cholesterinämie und Glykämie feststellen können, so wollen wir nun sehen, inwieweit es uns möglich wird, die für die Pathogenese des Ekzems charakteristische Symptomatologie an der Haut aus physikochemischen Gesetzen zu erklären.

Das Ekzem stellt dem Wesen nach einen entzündlichen Prozeß an der Haut dar und wird durch die Symptome des Erythems (Rötung), der Infiltration, des Ödems (Schwellung), der Blasenbildung, der Exsudation (Sekretion) und des Juckreizes (Spannung) charakterisiert. Während *Přibram* die Papel und die Quaddel als Ausdruck einer lokalen Quellungsänderung der Haut in ihren obersten Schichten anspricht, so möchte er im Ödem eine Änderung im Quellungszustand aller, auch der tiefer gelegenen Hautschichten erblicken.

Im wesentlichen werden wir die für die Symptomatologie des Ekzems geläufigen Manifestationen an der Haut gruppieren können in Schwellung, Spannungssymptome und Sekretionsanomalien.

Als für die Pathogenese der Ekzeme charakteristisch haben wir mit Hilfe der Blutchemie abnorme Säuerungsverhältnisse feststellen können. Säuerung führt zu Quellungszuständen im Gewebe. Die Quellung tritt klinisch in der Schwellung, in der Infiltration, also in der Papel, in der Quaddel und schließlich in dem für das Ekzem so charakteristischen Ödem der Haut in Erscheinung. Die erhöhte Quellung setzt eine Veränderung im Quellungsdruck, und zwar einen erhöhten Quellungsdruck, der sich klinisch in der Spannung kundgibt, und als Ausdruck der Entquellung wird schließlich die vermehrte Sekretion, die Exsudation anzusprechen sein. Nun wären noch der für das Ekzem charakteristische Juckreiz sowie die Bläschen- und Blasenbildung einer Erklärung zu-

zuführen, gibt es doch bullöse Ekzemformen, Ekzeme von geradezu pemphigoidem Charakter. Es würde den Rahmen dieses Kapitels weit überschreiten, hier auf die Bedeutung der Blase für die Pathogenese der Dermatosen einzugehen, und soll einem eigenen Abschnitt vorbehalten bleiben.

Was nun den Juckreiz anlangt, so wurde seinerzeit durch *Winkler* derselbe auf eine Reizung der sensiblen Nervenendigungen bezogen, welche durch Druck des bestehenden subepidermalen Ödems auf die Nervenendigungen bedingt werde. Diese Vorstellung hat gewiß etwas für sich; wir könnten die durch den erhöhten Quellungsdruck bedingte Spannung als Nervenreiz ansprechen. Ich glaube aber, daß auch für den Juckreiz die Verhältnisse tiefer gelegen sind und physikochemisch zu erklären sein werden.

Die abnormen Quellungsverhältnisse führen zu Zustandsänderungen in den Nervenendigungen und setzen einen abnormen Erregungszustand. Weiters führt der erhöhte Quellungsdruck zu Veränderungen im Capillargefäßsystem und zu Veränderungen in den nach *Schade* als Schwellsinnsorgane bezeichneten *Vater*schen Körperchen. Der sensible Nerv erfährt durch den abnormen Quellungsdruck eine Erregung und diese Erregung führt reflektorisch auf dem Wege des Sympathicus zu einer Hyperämie des ganzen Bezirkes. Diese Hyperämie setzt klinisch das Erythem. *Weidenfeld* zeigte, daß die Blasenbildung an der Haut eine Funktion der Druckverhältnisse darstelle, und zwar in dem Sinne, als die Größe der Blase von der Größe des herrschenden Druckes abhängig sei. Damit ist uns aber die Deutung des für das Ekzem so charakteristischen Symptoms der Bläschen- und Blasenbildung erklärt, indem der durch Quellung geänderte Quellungsdruck zur Blase führt und die Größe der Blase in Abhängigkeit zu stehen kommen wird zur Größe des herrschenden Quellungsdruckes.

Aus der Kolloidchemie wissen wir, daß jede Quellungskurve ihr Maximum hat und daß dieses Maximum mit einer gewissen Säure- bzw. Alkalikonzentration zusammenfällt, um bei weiter erhöhter Konzentration in das Stadium der Entquellung überzugehen. So werden wir es verstehen, daß auch die Blasenbildung als klinischer Ausdruck eines erhöhten Quellungsdruckes über ein gewisses Maximum hinaus in das Stadium der Entquellung treten wird, wofür klinisch die Exsudation als Ausdruck gesteigerter Sekretion das Korrelat abzugeben scheint.

In der Klinik des Ekzems unterscheiden wir die subjektiven Erscheinungen: den Juckreiz, die Spannung; von den objektiven: Rötung, Blasenbildung, Exsudation. Wir werden die

ersteren als den klinischen Ausdruck für Zustandsänderungen des sensiblen Nervensystems, die letzteren als Ausdruck geänderter Verhältnisse im Gefäßsystem und im Gewebe anzusprechen haben.

2. Die Urticaria.

Die Urticaria ist charakterisiert durch die Quaddel. Für die Auffassung ihrer Pathogenese ist eine Einigung der verschiedenen Richtungen noch nicht erfolgt. Als Angioneurose von den einen angesprochen, von den anderen als Entzündung geführt, wird sie von einem Teil der modernen Kliniker als ein anaphylaktisches Syndrom betrachtet und als solches als anaphylaktische Manifestation an der Haut unter dem Gesichtswinkel der Eiweißsensibiliation geführt. Und schließlich zählt die Urticaria, vom allgemein klinischen Standpunkt aus betrachtet, in die Gruppe der den vagotonischen Symptomenkomplex umfassenden Erscheinungen.

Die meisten Autoren, die sich mit der Urticaria beschäftigten, haben die Quaddel als morphologische Manifestation an der Haut zum Ausgangspunkt ihrer Fragestellung gewählt. Im wesentlichen dreht sich heute der Streit nur mehr um die Frage, ob wir in der Urticaria eine angioneurotische Entzündung bzw. eine Angioneurose oder eine Entzündung zu sehen haben. Den Anhängern der Auffassung, deren Hauptvertreter *Kreibich* ist, die Erytheme, die Urticaria als pathologische Manifestation der Gefäßnerven anzusprechen, stehen vor allem *Török* und *Philippson* mit ihrer Auffassung von der Urticaria, als einer Entzündung katexochen, gegenüber.

Cohnheim bezieht das Entstehen der Quaddel auf eine lokale Einwirkung der entzündungserregenden Noxe und nicht auf eine pathologische Fernwirkung der Gefäßnerven. *Unna* führt die Urticaria als Angioneurose, aber läßt die vasomotorische Störung neben der Entzündung bestehen und führt letztere nicht auf vasomotorischen Nerveneinfluß zurück. Er spricht das Ödem als kein entzündliches an, sondern als Stauungsödem, und zwar als ein Resultat einer Gefäßinkoordinationsstörung. *Neisser* bezieht die Entstehung der Urticaria auf eine Irritation der sensiblen gefäßerweiternden Nerven und jener Fasern, welche im Sinne *Heidenhains* die Lymphsekretion regulieren. Er sieht demnach die Urticaria als eine vasomotorisch-sekretorische Neurose an. *Török* vertritt die Auffassung, die Quaddel als Ausdruck eines rein entzündlichen Ödems anzusehen, demnach die Urticaria als eine rein entzündliche Veränderung an der Haut zu betrachten. Maßgebend für seine Auffassung erscheint ihm der durch *Philippson* zum ersten Male erbrachte Nachweis von ausgewanderten Leukocyten in der Quaddel

und weiters der durch *Török* und *Vas* nachgewiesene höhere Eiweißgehalt, der für das urticarielle Ödem charakteristisch sein soll. Durch den Nachweis von ausgewanderten Leukocyten, ferner im Vorhandensein eines Ödems mit stärkerem Eiweißgehalt und schließlich in der Erweiterung der Blutgefäße erblicken *Török*, *Philippson* u. a. in der Urticaria eine Manifestation an der Haut, welche allen Forderungen, die wir aus der Pathologie her für das Bestehen einer Entzündung anzunehmen gewohnt sind, in vollkommener Weise gerecht werden. *Cohnheim* hat in seinen Untersuchungen für die Pathogenese der Entzündung eine lokale Schädigung der Blutgefäßwand angenommen. Er konnte feststellen, daß die am vasomotorischen Nervensystem vorgenommenen Eingriffe 1. niemals Entzündungen im Ausbreitungsgebiet dieser Nerven zur Folge hatten, 2. konnte er Entzündungen an Teilen hervorrufen, welche außer jede Verbindung mit dem Nervensystem gesetzt waren. In gleicher Richtung bewegen sich die Untersuchungen *Philippsons*, welcher experimentell am Hunde urticarielle Hautentzündung hervorrufen konnte, nachdem vorher sämtliche Verbindungen an der Haut mit vasomotorischen Zentren unterbrochen waren. *Philippson* konnte, nachdem er den cervicalen Sympathicus (das Ganglion cervicale supremum) und den Bauchsympathicus ausgeschaltet hatte, durch subcutane und intravenöse Injektion von Atropin und Morphium Quaddeln setzen. Die Ausschaltung des Nerveneinflusses kann aber nicht als absolut beweisend betrachtet werden, seitdem wir durch *Gergius*, *Weber*, *Welch*, *Lewascher* wissen, daß periphere Zentren nach der Durchtrennung zentraler Zentren die Funktionen übernehmen. Das schädigende Agens war also im Blut anzunehmen.

Jadasson, *Rothe* vertreten die Auffassung, daß die resorbierten Substanzen, die in das Blut gelangen, auf hämatogenem Wege Urticaria setzen und daß die Urticaria als Entzündung wesentliche Differenzen gegenüber der gewöhnlichen Form der Entzündung aufweist, und setzen der Urticariaquaddel die Morphiumquaddel gegenüber, die sich bedeutend rascher entwickelt als die quaddelähnlichen Efflorescenzen, welche sich nach Einstich mit kantharidinsaurem Kali oder nach Kohlensäureerfrierung einstellen. Dieser Auffassung tritt *Török* in jüngster Zeit wiederum entgegen, indem er die Urticariaquaddel als die leichteste und flüchtigste Form der Entzündung anspricht und auf seine seinerzeit mit *Hary* gemeinsam durchgeführten Untersuchungen über das Antipyrin hinweist, welches sowohl Urticaria als auch blasige Erytheme zu setzen imstande war. *Török* stützt seine Auffassung durch die Beibringung neuerlicher Fälle von Urticaria, bei welchen es ihm gelang, in der Quaddel ausgewanderte Leukocyten nachzuweisen, wobei er betont, daß die Auswanderung der weißen Blutkörperchen erst nach zwei

Stunden manifest wurde, im Beginn der Quaddel aber nur in geringsten Spuren erfolgte.

Überblicken wir diese divergenten Auffassungen, so müssen wir wohl zugeben, daß zum Zustandekommen der Quaddel, auf Grund der diesbezüglichen experimentellen Untersuchungen von *Philippson* und *Cohnheim*, das Nervensystem keine wesentliche Rolle zu spielen scheint und daß es sich beim Zustandekommen der Quaddel mehr oder weniger um eine l o k a l e Gewebsreaktion handelt. Andrerseits aber scheint uns ein Moment bei Diskussion dieses Gegenstandes überhaupt nicht berücksichtigt worden zu sein. Die meisten Untersuchungen beschäftigen sich mit der Frage nach dem Wesen der Quaddel und schließen aus der Quaddel auf die Urticaria, worüber sie das Krankheitsbild der Urticaria selbst vernachlässigen. Nun stellt aber doch die Quaddel in der Pathogenese der Urticaria lediglich ein Symptom dar, und zwar ein Symptom, das neben anderen, wie es der Juckreiz ist, steht. Wie erklären wir aber den Juckreiz, ohne eine Mitbeteiligung des Nervensystems annehmen zu müssen? Zum Manifestwerden des Juckreizes, der doch ein subjektives Symptom darstellt, ist das Beteiligtsein des Nervensystems eine conditio sine qua non. Quaddel allein ist noch keine Urticaria. Urticaria ohne Juckreiz aber gibt es nicht.

Die Urticaria stellt ein scharf umschriebenes Krankheitsbild dar, das charakterisiert erscheint durch Juckreiz, Quaddelbildung und gesteigerten Dermographismus, wobei mitunter die Quaddel einmal als Papel, auf der anderen Seite aber, in vereinzelt schweren Fällen, als Blase imponieren kann. Ist die Auffassung *Töröks*, die Quaddel als eine entzündliche Manifestation der Haut anzusprechen, selbst richtig, so kann seiner Lehre für die Pathogenese der Urticaria keine Bedeutung zugesprochen werden, denn hier liegen die Verhältnisse scheinbar doch anders. Es scheint sich in diesem Krankheitsbild um komplexere Störungen zu handeln, und ich glaube, durch das Eingehen in den Chemismus des Blutes bei Urticariakranken auch in diese Verhältnisse einen tieferen Einblick gewonnen zu haben. Die Urticaria als Vasoneurose aufzufassen, ist, wenn wir dieser Auffassung in der heutigen Fassung auch nicht beipflichten können, doch umfassender und weiterspannend als die *Töröks*che, in der die Urticaria lediglich als eine Entzündung angesehen wird. Die Annahme *Kreibichs*, die Urticaria als angioneurotische Entzündung aufzufassen, wird dem ganzen Symptomenkomplex gerecht und führt ihn eher einer Deutung zu, während *Töröks* Annahme nur imstande sein wird, ein Symptom der Urticaria, und zwar die Quaddel, zu erklären. Wir werden im Verlaufe unserer Ausführungen auf diese interessanten Auffassungen nochmals eingehender zurückkommen müssen.

Im folgenden seien die bei Urticaria erhobenen blutchemischen Befunde mitgeteilt.

Fall 1: Herr *G. D.*, 38 Jahre alt, leidet seit Jahren an Anfällen von Urticaria. In solch einem Anfall bekam auch ich Patienten zu sehen. Der ganze Körper war von Urticariaquaddeln befallen, welche sich bis zu Handtellergröße verdichteten. Aus der Anamnese erscheint mir wichtig, den bestehenden Nikotinabusus hervorzuheben (oftmals mehr als 60 Zigaretten täglich). Die chemische Untersuchung des im nüchternen Zustande entnommenen Blutes ergab: Blutkörperchenvolumen 44·4 (44·0), Calcium 14·79 (14·28), Chloride 0·362 (0·362), Harnsäure 5·29 (5·18), Reststickstoff 14·72 (14·8), Cholesterin 0·1072 (0·1064), Zucker 95·79 (95·24). Die Zahlen beziehen sich auf defibriniertes Gesamtblut; die Zuckerwerte für defibriniertes, zentrifugiertes Serum betragen in beiden Untersuchungen 171·24 (171·39). Zusammenfassung des Befundes ergibt: Normale Werte für Blutkörperchenvolumen, Chloride und Reststickstoff, herabgesetzte Kalkwerte, Erhöhung von Harnsäure und Zucker bei beträchtlicher Vermehrung des Cholesterins.

Fall 2: Fräulein *E. F.*, 24 Jahre alt, leidet seit längerer Zeit in hohem Grade an Dermographismus und Anfällen von Urticaria. Die Untersuchung ergab: Blutkörperchenvolumen 43·5 (43·0), Reststickstoff 14·38 (14·20), Zucker 82·67 (82·14), Harnsäure 4·64 (4·89), Chloride 0·346 (0·346), Cholesterin 0·0847 (0·0821); sämtliche Werte beziehen sich auf gefundene Werte im Gesamtblut, der Kalk im Plasma beträgt 51·64 (51·82), die Vermehrung an Gesamtkalk entspricht dem Calciumionengehalt im Plasma von 4·46 (4·59). Der Befund ergibt demnach eine bedeutende Vermehrung an Gesamtkalk und Calciumionen, leichte Cholesterinämie und Urikämie.

Fall 3: Frau *E. R.* Auftreten von Urticariaquaddeln bei Berührung von Seide. Hochgradiger Dermographismus. Chemische Blutuntersuchung ergibt: Blutkörperchenvolumen 45·0 (45·0), Zucker 95·78 (95·64), Harnsäure 3·72, Cholesterin 0·0946, Chloride 0·362, Kalk 20·64. Das zusammenfassende Resultat ergibt leichte Erhöhung für Zucker und Cholesterin.

Fall 4: Frau *M. K.*, 29 Jahre alt, leidet seit sechseinhalb Jahren an ununterbrochenen Urticariaanfällen. Mehrmals des Tages schießen an den verschiedensten Stellen des Körpers Urticariaefflorescenzen auf. Gleichzeitig besteht universeller Pruritus und bestand vor sieben Jahren eine universelle Alopecie, mit der ich seinerzeit die Patientin in Behandlung übernommen hatte. Eine Ursache für das Bestehen der Urticaria war bisher nicht aufzudecken. Ein Moment scheint mir wichtig: Vater der Patientin starb in schwerem diabetischen Koma und soll schon vor ihrer Zeugung an Diabetes erkrankt gewesen sein. Väterlicherseits mehrere Diabetesfälle. Auf einen zweiten Umstand sei noch aufmerksam gemacht, der vielleicht in irgendeinem Zusammenhang der hier bestehenden Urticaria gebracht werden könnte. Patientin wurde nach eingeleiteter Lokalbehandlung wegen der totalen Alopecie von *Weidenfeld* und mir nach St. Moriz geschickt. Daselbst nahm Patientin hohe Dosen von Chinin durch lange Zeit hindurch und bekam Arseninjektionen, nach ihren Angaben sechsmal 20 Injektionen. Es scheint mir wichtig, dieses Moment zu betonen, da vielleicht dem Chinin und dem Arsen für das Krankheitsbild Bedeutung zukommen dürfte, ist ja die lymphagogene Wirkung des Chinins bekannt. Die blutchemische Untersuchung ergab: Blutkörperchenvolumen 47·9, Gefrierpunktserniedrigung $\Delta = -0{\cdot}59$, Reststickstoff 70·37 (70·56), Zucker im Serum 240·54, Harnsäure 4·68 (4·68), Chloride 0·367, Cholesterin 0·0642, Kalk 40·62, Calciumionen 3·20 (3·20). Überblicken wir diese hier gefundenen Werte, so bestehen bedeutende Erhöhung des Reststickstoffes, bedeutende Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypercholesterinämie, Vermehrung der Chloride und ganz bedeutende Vermehrung im Gesamtkalk und der Calciumionen.

Fassen wir die hier gewonnenen Resultate zusammen und führen sie einer Diskussion zu, so ist es vor allem auffallend, daß alle Fälle von Urticaria eine Erhöhung im

Harnsäurespiegel des Blutes aufweisen. Diese durch die chemische Analyse des Blutes erhobenen Befunde stehen in Übereinstimmung einmal zu der Auffassung von *Wright*, welcher Urticariaformen nach kalkfällenden Pflanzensäuren sah und dieselbe auf Kalkverarmung des Blutes zurückführte. Die Befunde laufen aber auch mit der jüngst geäußerten Auffassung *Kollerts* parallel. *Kollert* beobachtete fünf Fälle, in denen der Genuß saurer Äpfel Urticariaanfälle auslöste. Und nicht zuletzt sei erinnert, daß doch seit jeher in der Therapie der Urticaria die Verabreichung von Speisesoda eine der geübten Medikationen vorstellt.

Als zweiten Befund, dem vielleicht Bedeutung zukommen könnte, möchte ich die Beobachtungen über den Kalk herausheben. A priori wären nach den diesbezüglich herrschenden Auffassungen, vor allem nach *Chiari* und *Januschke* und *Luithlen*, aber auch nach *Wright* verminderte Kalkwerte im Blut zu erwarten gewesen. Die Ergebnisse der Untersuchung zeigten aber, daß nur ein Teil der Fälle von Urticaria mit vermindertem Kalkgehalt einhergeht; in dem schwersten Fall von Urticaria ließen sich abnorm hohe Kalkmengen nachweisen.

Übereinstimmend ergeben alle Fälle von Urticaria das Bestehen einer geringeren oder beträchtlicheren Hypercholesterinämie. Wir wissen derzeit nichts Positives über den Cholesterinstoffwechsel, um ihn für die Pathogenese der Urticaria auswerten zu können, aber, wie mir scheint, könnte gerade diesem Befunde einige, Bedeutung zufallen.

Für die Klinik der Urticaria ist es seit altersher bekannt, daß sowohl verschiedenste Gifte, als verschiedenste Nahrungsmittel und schließlich verschiedenartige Medikamente Urticariaanfälle auszulösen in der Lage sind. Die modernsten Pathologen wollen ja seit *Bruck* die Urticaria in die Gruppe der Eiweißsensibilisationsstörungen miteinbeziehen und als Überempfindlichkeitsreaktion an der Haut deuten. Weiters sei an *Eppingers* Histamin erinnert.

Daß selbstverständlich für das Zustandekommen der Urticaria vor allem konstitutionelle Momente maßgebend sein werden, braucht eigentlich gar nicht betont zu werden. Nun wissen wir nach den grundlegenden Untersuchungen *Overtons* und *H. H. Meyers*, daß für die Aufnahme von Giften und ihre Verteilung im Organismus den Lipoiden eine prinzipielle Bedeutung zufällt, insofern als nur all jene Stoffe, welche lipoidlöslich sind, für die Zelle als Gift in Frage kommen, und zwar geht die Giftigkeit einer Substanz proportional ihrer Lipoidlöslichkeit.

Bedenken wir nun, daß die Lipoide einen biologischen Begriff darstellen, chemisch unter anderem durch das Cholesterin re-

präsentiert werden, so ist der Gedanke sicherlich nicht von der Hand zu weisen, vielleicht in dem vermehrten Vorhandensein bzw. im Fehlen der Cholesterine das Substrat für das bestehende konstitutionelle Moment anzusprechen, welches notwendig sein wird, irgendeine Noxe mit Urticaria zu beantworten, zumal sich die Urticaria nicht bloß auf die Haut, sondern auch auf die Schleimhaut (Darm usw.) erstrecken kann. Es wäre vorstellbar, daß Gifte nur dann gespeichert werden, wenn sie ein gewisses Quantum von Cholesterin vorfinden, d. h. wenn das Cholesterin als Vehikel für die betreffenden urticariaauslösenden Stoffe, also gleichsam im Sinne eines Sensibilisators wirkt. Diese Auffassung scheint mir noch eine weitere Stütze durch die Arbeiten *Nirensteins* zu erhalten, welche ich daher in diesem Zusammenhang eingehender besprechen muß.

Es handelt sich um die umfassenden Untersuchungen *Edmund Nirensteins* über die Vitalfärbung. *Nirenstein* konnte an Paramaecien zeigen, daß all jene Farbstoffe vital färben, welche in einem Gemisch, das sich der Autor selbst darstellte, ausschüttelbar waren. Dieses Gemisch bestand aus Öl, Ölsäure, Diamylamin. Wir unterscheiden zwischen sauren und basischen Farbstoffen. Beiden Gruppen von Farbstoffen kommt die Fähigkeit, vital zu färben, zu. Und nun gelangt *Nirenstein* auf Grund zahlreicher Versuche zu folgendem Resultat: All jene alkalischen Farbstoffe, welche vital färben, sind ausschüttelbar in Öl-Ölsäure, und zwar ist ihr Färbeindex proportional der Ausschüttelbarkeit in diesem Gemisch. All jene sauren Farbstoffe, welche vital färben, haben ihre Färbefähigkeit proportional ihren Lösungskoeffizienten für das Gemisch Öl-Diamylamin. Und schließlich alle vital färbbaren Farbstoffe gehen proportional ihres Färbeindex in das die lebende Substanz repräsentierende Modell: Öl-Ölsäure-Diamylamin.

Überdenken wir diese Versuche, so werden wir sofort auf die Bedeutung derselben für unsere spezielle Fragestellung hingeleitet. Es wäre vorstellbar, daß die ganzen Arzneiexantheme und die durch die verschiedenen Stoffe auszulösenden oder ausgelösten Urticariaanfälle prinzipiell auf denselben Gesetzmäßigkeiten beruhen. *Török* und *Harry* konnten durch Antipyrin Urticaria setzen. Es wäre nun immerhin möglich, daß zum Zustandekommen einer durch eine alimentäre Noxe bedingten Hautmanifestation einmal der Cholesteringehalt im Sinne der Lipoidtherorie, weiters aber der jeweilige Wasserstoffionen- bzw. Hydroxylionengehalt maßgebend sein wird. Vorstellbar wäre auch, daß bei abnormen Säuerungsverschiebungen im Gewebe, die ja oft nur ganz vorübergehender Natur zu sein

brauchen, all jene alkalisch reagierenden Stoffe, die durch das Cholesterin an die Zelle herangebracht, eine pathologische Veränderung setzen können, wie umgekehrt wieder sauer reagierende Stoffe als Reiz wirken werden, falls die Gewebsreaktion nach der alkalischen Seite hin verschoben sein wird.

Diese hier angedeuteten Vorstellungen bedürfen der experimentellen Unterlage; diesbezügliche Tierversuche, die den ganzen Fragekomplex umspannen, vornehmlich sich mit der Lokalisation, der durch Giftstoffe und Arzneien bedingten Exantheme befassen, sind im Gange.

Für die Pathogenese der Urticaria scheinen uns die Verschiebungen der Säureverhältnisse im Gewebe von prinzipieller Bedeutung zu sein. Die Untersuchungen, namentlich von *Gudzent*, haben gezeigt, daß jeder Vermehrung von Harnsäure im Blut eine solche im Gewebe parallel geht. Diese Säuerung im Gewebe bedingt eine Zustandsänderung, und zwar eine Quellung desselben, und diese Quellung findet klinisch in der Quaddel ihren Ausdruck und setzt nach der *Schade*schen Vorstellung die sensiblen Nervenendigungen in einen Erregungszustand, der sich klinisch im Juckreiz manifestieren wird, und reflektorisch, via sympathische Nervensystem, das Erythem setzen. Ungezwungen ließen sich aus diesem physikochemischen Gesichtspunkt heraus sämtliche für die Urticaria pathognomonischen Symptome restlos erklären. Steigt der Quellungsdruck, so können wir auch Blasenbildung beobachten.

Als auslösende Faktoren werden all jene Momente in Frage kommen, welche imstande sind, Quellung im Gewebe zu setzen.

Wie wir aus der Kolloidchemie her wissen, sind sowohl Säuren als auch Alkalien in der Lage, Hydratation am Eiweiß zu bewirken, und Elektrolyte und Nichtelektrolyte nehmen im quellenden bzw. entquellenden Sinn auf die jeweilige Zustandsänderung im Eiweiß direkten Einfluß.

Die theoretischen Voraussetzungen für diese Fakten wurden im allgemeinen einleitenden Teil ausführlich besprochen. Nach *Schade* antwortet die Zelle auf jeden, wie immer gearteten Reiz, ob nun mechanischer, thermischer oder chemischer Natur, mit einer Zustandsänderung des für sie prinzipiellen Substrats, nämlich des Eiweißkörpers, und zwar im Sinne einer Quellung. Hätten wir demnach für das Zustandekommen der Urticaria eine Zustandsänderung im Gewebe (physiko-chemischen Gesetzen unterstehend) anzunehmen, so müssen wir nun untersuchen, inwieweit diese unsere Auffassung mit den über die Pathogenese der Urticaria herrschenden Ansichten in Übereinstimmung zu bringen ist.

Kreibich spricht die Urticaria als Typus eines reflektorischen oder spätreflektorischen vasodilatatorischen Ödems an. Aus seinen Versuchen bei neurotischer Gangräne abstrahiert er, daß schwächere Reize Hyperämie und Ödem bedingen und erst stärkere Reize Quaddeln hervorrufen. Nach Rückbildung des Ödems bleibt eine Hyperämie zurück, die er auf durch eine organische Schädigung der Gefäßwand bedingte, konsekutive Zellexsudation bezieht. Diesen letzten Zustand nennt *Kreibich* angioneurotische Entzündung, den ersten dilatatorische Hyperämie und Ödem. Weiters zeigte *Kreibich*, daß die Quaddel einen hohen Eiweißgehalt und Reichtum an fibrinogener Substanz besitzt, was durch *Zeiss*-Refraktometerbestimmungen festgelegt wurde. Zu diesen, von *Kreibich* aufgestellten Behauptungen wäre vor allem zu bemerken, daß *Török* die Quaddel als rein entzündlich auffaßt und dafür den hohen Eiweißgehalt und den Nachweis ausgewanderter Leukocyten als stützende Momente ansieht. Es scheint mir wichtig, zu betonen, daß bereits *Kreibich* bei der urticariellen Quaddel ebenfalls auf den hohen Eiweißgehalt einerseits, auf die Zellexsudation andrerseits hinweist.

Interessant ist es fernerhin, daß die Versuche bei neurotischer Gangrän gezeigt haben, daß auf schwächere Reize hin Hyperämie und Ödem entstehen und erst stärkere Reize Quaddeln auszulösen imstande sind. Wir wissen, daß nach *Schade* jeder Reiz in der Zelle durch eine Quellung des Gewebes beantwortet wird. Quellung im Gewebe tritt klinisch im Ödem bzw. in der Quaddel in Erscheinung und setzt auf reflektorischem Weg via Sympathicus durch Quellung der sensiblen Nervenendigungen, über die Schwellsinnsorgane hinweg, die Hyperämie. Die durch *Kreibich* festgestellten Beobachtungen scheinen physikochemischer Erklärung zugänglich und können hierdurch einer biologisch tieferen Deutung zugeführt werden.

Was die Versuche von *Auspitz* anlangt, wonach am gestauten Arm keine Urticaria entsteht, so sind dieselben gerade für unsere Auffassung von prinzipiellem Interesse. Im gestauten Arm kommt es zu abnormen Zustandsänderungen im Gewebe, welche eine Quellung, d. h. eine Ödembildung nicht zulassen. *Philippson*, *Török*, *Vas* und *Hary* kommen auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem Schluß, daß jede Quaddel als Entzündung zu deuten ist, und führen dieselbe auf eine direkte toxische Schädigung der Gefäßwand zurück. Dieser Auffassung stellt *Kreibich* die seine gegenüber, nach welcher jede Quaddel als ein durch Nerveneinfluß entstehendes angioneurotisches Ödem gedacht ist. „Auf die Quaddel kann echte Entzündung folgen, diese kann nur ihren Grund entweder in der

direkten Schädigung der Gefäßwand durch jenes Toxin haben, welches anfangs durch Einwirkung auf den Gefäßnerv die Quaddel verursachte, oder sie kann die Folge der ersten intensiven Nervenreizung sein.“ Die Quaddel selbst ist noch nicht Entzündung nach *Kreibich*, ihre Histologie zeigt Symptome eines zellfreien interstitiellen und parenchymatösen Ödems. Man findet eine besondere Art von Quellung des Cutisbindegewebes, welche, wie bei Variola und Vaccine, auf eine eigenartige Beschaffenheit der Ödemflüssigkeit zurückzuführen wäre. Nach derselben Richtung hin will *Kreibich* die oft zu beobachtenden, lichtbrechenden Kügelchen deuten. Auch bei der Brennesselquaddel finden sich die fixen Bindegewebskerne in deutlicher Quellung.

Was nun diese Auffassung anlangt, so wäre hierzu zu bemerken, daß, wie mir scheint, der Entzündungsbegriff für die Quaddel und für die Urticaria im allgemeinen in dieser Form doch nicht wird aufrecht zu erhalten sein. Was heißt die Behauptung: Die Quaddel ist noch nicht Entzündung? Was ist überhaupt Entzündung? Entzündung stellt einen klinischen und pathologischen Begriff dar, der sich aus der Summation gewisser Symptome charakterisiert. Zum klinischen Begriff der Entzündung gehört die Rötung, die Schwellung, die Wärme und der Schmerz. Für das der Entzündung zugrundeliegende pathologisch-anatomische Substrat sind Dilatation der Gefäße, also Hyperämie, Exsudation, Auswanderung der Leukocyten charakteristisch. Ist die Quaddel ein Symptom im Bilde der Urticaria oder stellt die Quaddel ein Krankheitsbild an sich dar? Dies ist eine Frage. Die zweite: Kann die Quaddel ihrer Klinik nach überhaupt eine Entzündung darstellen, ist sie doch nur eine Teilerscheinung, ein flüchtiger Ausdruck für eine eingetretene Gewebsveränderung?

Die Quaddel repräsentiert in klinischer Hinsicht keine Entzündung; sie wird aber pathologisch-anatomisch im Sinne von *Török* als eine solche angesprochen.

Die physiko-chemischen Feststellungen müssen auch für den Entzündungsbegriff Bedeutung gewinnen. *A. Ostwald* zeigte, daß die Häufigkeit des Durchtrittes in der umgekehrten Reihenfolge wie die Aussalzbarkeit durch Salze und wie die Viscosität der betreffenden Lösung vor sich geht. Je weniger viscös ein Plasmabestandteil ist, desto leichter tritt er durch entzündetes Gewebe hindurch. Die Zellmembran wird im entzündlichen Prozeß für Plasmabestandteile durchgängiger. Abnorme Säuerung setzt eine Zustandsänderung im Gewebe, bedingt Quellung. Diese durch Quellung erfolgte Veränderung genügt, um die Quaddel restlos zu erklären. Ja die Quellung erklärt uns physiko-chemisch auch den reicheren Eiweißgehalt der Quaddel, denn die Zellmembran

wurde namentlich für Albumen leicht durchgängig (Albuminurie im Gewebe — *Eppinger*). Der Reichtum an Albumen ist für jeden entzündlichen Prozeß mehr oder minder charakteristisch.

Weiters aber stellt die durch Säuerung bedingte Zustandsänderung im Gewebe, sofern sie zur Quellung führt, prinzipiell eine Hydratation des Eiweißes dar, und nach den Untersuchungen *Paulis* geht die Säure mit dem amphoter reagierenden Eiweiß eine chemische Bindung ein. Es ist nun klar, daß wir in der Quaddel, die ja den klinischen Ausdruck für das pathologische Geschehen und dieses wiederum nichts weiter als der Ausdruck einer chemischen Reaktionsgleichung darstellt, vermehrtes Albumen nachweisen können.

Aus der physikalischen Chemie wissen wir, daß jede noch so geringe Zustandsänderung im Eiweiß, jede Quellung, mit refraktometrischen Veränderungen einhergeht, mit Veränderungen im Lichtbrechungsvermögen. Und die von *Kreibich* erhobenen Befunde von lichtbrechenden Kügelchen in der Quaddel möchten wir kolloidchemisch in der gleichen Richtung nicht nur zu deuten versuchen, sondern hierin eine weitere Stütze für die von uns supponierte Auffassung ersehen.

Kreibich wie auch *Török* und seine Schule identifizierten bei ihren Auseinandersetzungen die Urticaria mit der Quaddel; nur mit dem Unterschied, daß man durch die Fassung *Kreibichs*, die Urticaria als angioneurotische Entzündung anzusprechen, dem Symptomenkomplex, der für das Krankheitsbild der Urticaria charakteristisch ist, gerechter werden kann, während *Török* aus seiner Betrachtungsweise den Begriff Quaddel allein einer Erklärung zuführen konnte. Nach unserer Auffassung gibt es kein angioneurotisches Ödem oder das angioneurotische Ödem ist auch nichts anderes als jedes Ödem, nämlich der Ausdruck für eine Zustandsänderung im Gewebe, dessen chemisches Substrat im Eiweiß gelegen ist. Die Tatsache ist als gesichert anzusehen, daß es bei Quellungsvorgängen in der Haut auch zu durch Quellung bedingten Veränderungen der sensiblen Nervenfasern kommt und hierdurch wieder zu abnormen Erregungszuständen. Daraus wird für die Klinik der Nerveneinfluß evident. Das klinisch in Erscheinung tretende Ödem wird nicht als Folge dieser Nervenveränderung aufzufassen sein, sondern als ein ihr koordiniertes Symptom. Insofern ist die Auffassung *Kreibichs* wohl richtig und die weitere, das angioneurotische Ödem durch Nerveneinfluß entstehen zu lassen.

Unsere Auffassung, die Quaddel einfach aus der Quellung des Gewebes zu deuten, wird aber insofern der Auffassung *Töröks*

gerecht, als *Török* für das Zustandekommen der urticariellen Quaddel toxische Schädlichkeiten auf das Gefäßsystem supponiert und für die Pathogenese der Urticaria den Weg Noxe-Gefäßsystem unter Ausschluß des Nervensystems annimmt. Unsere durch die Blutchemie erhobenen Befunde sprechen ebenso für die Auffassung *Töröks*, wie die Experimentaluntersuchungen *Töröks*, in denen er in Gemeinschaft mit *Hary* mit Lösungen von Salzsäure, Harnstoff, Antipyrin u. a. Urticariaquaddeln zu setzen imstande war, unsere Ansicht stützen.

Die Wirkung der Brennessel, der Insektenstich, die durch Salzsäure bzw. Morphium gesetzte Quaddel auf der einen Seite, die klinische Beobachtung von Urticariaausbrüchen nach Genuß sauren Obstes auf der anderen Seite und endlich die durch die chemische Blutanalyse erhobenen Befunde von bestehender Hyperurikämie sprechen alle eindeutig nach der gleichen Richtung, nämlich: sie alle lassen eine Zustandsänderung im Gewebe und zwar im Sinne der Quellung annehmen. Die Quaddel, die wir durch Salzsäure bzw. Morphiuminjektion erzeugen, ist der Ausdruck einer im Gewebe hervorgerufenen Quellung durch Säure bzw. Alkali. Wir könnten von einer extern bedingten Quaddel und demnach von einer exogen bedingten Urticaria sprechen, wie in den Fällen von Brennesselurticaria zum Unterschied von der endogen bedingten Urticaria, von der endogen bedingten Quaddel, als Ausdruck für intern bedingte Verschiebungen im Gewebe. Demnach schließen wir uns *Török* in der Vorstellung an, daß zum Zustandekommen der Quaddel Veränderungen im Nervensystem überflüssig sind. Die Quaddel stellt den klinischen Ausdruck für eine Reaktion des Gewebes auf einen dasselbe treffenden Reiz dar. Anders die Urticaria.

Die Urticaria ist ein Krankheitsbild, für das die pathognomonischen Symptome — Juckreiz und Quaddel und Dermographismus — charakteristisch sind. Die Quaddel, als lokale Gewebsreaktion aufgefaßt, haben wir bereits besprochen. Die weiteren Symptome können durch *Török* in keiner Weise erklärt werden, denn weder stellt der Juckreiz noch der Dermographismus ein aus der Entzündung zu erklärendes Symptom dar. Juckreiz gehört nicht zum Bilde der Entzündung. Juckreiz ohne Nervensystem ist einfach undenkbar, also bleibt uns *Török* für den Rest der Symptome eine Erklärung schuldig, während *Kreibich* sie uns immerhin gibt.

Wir deuten den Juckreiz als klinische Erscheinung für den durch Quellung gesetzten Erregungszustand im sensiblen Nerven und den Dermographismus als Ausdruck für den bestehenden Reiz-

zustand im Vasomotorensystem, ausgelöst durch den die Vasomotoren versorgenden Sympathicus, der auf reflektorischem Weg via sensibler Nervenfaser durch das osmoregulatorische Schwellsinnorgan im Sinne *Schades* bedingt wird.

Demnach hätten wir alle Symptome, wie Quaddel, Juckreiz und Dermographismus aus dem physiko-chemischen Verhalten des Gewebes restlos erklären können. Quaddel ist der Ausdruck für die Gewebsreaktion, Juckreiz für die Nervenreaktion in ihrem sensiblen Anteil, Dermographismus in ihrem vasomotorisch-trophischen Anteil.

Wenn wir noch weiterhin bedenken, daß auch die Phagocytose unter dem Einfluß von Quellungsvorgängen steht, indem das Vorhandensein von H- bzw. OH-Ionen für die Raschheit in der Abwicklung des Vorganges maßgebende Bedeutung erlangen kann, so werden wir begreifen, daß es bei jedem mit Quellung einhergehenden Vorgang auch leichterdings zu einer Auswanderung von Leukocyten kommen kann, indem dieselben durch die Gefäßwand leicht hindurchtreten werden. Hierfür werden zwei Gründe verantwortlich zu machen sein; einmal: daß die Gefäßwand für Plasmabestandteile im Quellungszustand durchgängiger wird, das andere Mal, daß Leukocyten, die sich im gequollenen Zustand befinden, durch den erhöhten Quellungsdruck einfach ausgestoßen werden. Ob wir jeden ausgewanderten Leukocyten als für den entzündlichen Vorgang beweisend ansprechen dürfen, ja ob es nicht überhaupt schon an der Zeit wäre, den Begriff der Entzündung einer ausgiebigen Revision zu unterziehen und ihn nicht nur morphologisch-anatomisch, sondern physiko-chemisch zu fassen, müßte zur Diskussion gestellt werden. Mir scheint zwischen dem, was der Kliniker als Entzündung anzusprechen gewohnt ist und dem von der pathologischen Anatomie herrührenden Entzündungsbegriff eine stets größer werdende Kluft zu bestehen.

In der Klinik der Urticaria unterscheidet man die Urticaria externa von der Urticaria interna. Es erscheint mir besser, von einer endogen und einer exogen bedingten Urticaria zu sprechen, wobei ich als endogen bedingte Urticaria die durch Autointoxikationen (Stoffwechselveränderungen) und psychogen hervorgerufenen subsummieren möchte, und als exogene jene Formen führen, welche durch Brennessel oder Insektenstiche oder Berührung durch Seide zustande kommen. Die durch Verabreichung von Medikamenten oder Giften ausgelösten Urticariaanfälle möchte ich den endogenen Formen beiordnen.

Erblicke ich in der Pathogenese der Urticaria, in der durch abnorme Ionenverschiebung hervorgerufenen Quellung im Gewebe einen das Krankheitsbild bedingenden Faktor und habe ich versucht, durch diese Zustandsänderung des dem Gewebe zugrunde liegenden Kolloids die das Krankheitsbild charakterisierenden Symptome, wie Quaddel, Juckreiz und Dermographismus, zu erklären, so drängt sich die zweite Frage als notwendig von selbst auf, wie es zu erklären sei, daß nicht jeder Mensch auf dieselbe Noxe mit einer Urticaria reagiere, also ob wir zum Zustandekommen der Urticaria neben dem auslösenden Faktor nicht noch eines zweiten integrierenden Moments bedürfen. Dasselbe ist in der abnormen Konstitution des Individuums, also in seiner abnormen Reaktionsart zu suchen.

Beschuldige ich auf der einen Seite die durch irgendeinen Reiz ausgelöste Quellung im Gewebe als das die Urticaria erzeugende Moment, so möchte ich, wenngleich mit allem Vorbehalt, im abnormen Verhalten des Cholesterins vielleicht einen, die Konstitution des Individuums nach einer Richtung hin determinierenden Faktor annehmen. Das Cholesterin könnte einmal im Sinne der Lipoidtheorie für Gifte als auch für Proteinkörper ein besonderes Vehikel darstellen, derart, daß wir uns vorzustellen hätten, daß nur all jene Stoffe, welche lipoidlöslich sind, an die Zelle herankommen können und in derselben die für das Zustandekommen der Urticaria notwendige Zustandsänderung setzen.

Das andere Mal käme die zweite Eigenschaft des Cholesterins in Erwägung, nämlich seine hydrophobe Fähigkeit. Wie wir eingangs erwähnten, ist das Cholesterin ausgezeichnet, besonders Wasser anzuziehen aber nicht lange festzuhalten. Es wäre immerhin vorstellbar, daß cholesterinreiche Substanzen leichter zu Quellungsveränderungen neigen als cholesterinarme, so daß wir uns den Mechanismus etwa folgendermaßen zu denken hätten: Nur jene Individuen, welche vermöge ihres Cholesteringehaltes im Gewebe zur Quellung prädisponiert sind, reagieren auf jeden Reiz, gleichgültig welcher Art auch er immer sein mag, mit jener Zustandsänderung ihres Gewebes, welche klinisch in der Quaddel ihren Ausdruck findet. So wie Nervenerregungen, psychische Insulte, zu Veränderungen im Zuckerstoffwechsel im Sinne der Glykosurie führen können, so wissen wir heute, daß jeder Nervenreiz physiko-chemisch sofort zu einer Quellung im Neuron Anlaß gibt. Dies zu betonen, halte ich für wichtig, da uns diese Vorstellung auch jene Fälle erklären hilft, in denen wir psychogen ausgelöste Urticariaausbrüche einwandfrei beobachten konnten.

Fassen *Török* und *Philippson* die Urticaria als die leichteste und flüchtigste Form einer Entzündung auf, erblickt *Kreibich*

in der Urticaria ein durch Nervenreiz entstandenes angioneurotisches vasodilatatorisches Ödem, so sehe ich in der Urticaria den Ausdruck einer, in den meisten Fällen durch abnorme Säuerung hervorgerufenen Quellung des Gewebes, die vornehmlich durch die Reversibilität des Prozesses charakterisiert zu sein scheint. Die Reversibilität der der Urticaria zugrunde liegenden Hydratation des Eiweißes ist schuld an der Flüchtigkeit ihrer klinischen Erscheinungen.

Zusammenfassung.

Ich habe aus den klinischen Erscheinungsformen zwei Krankheitsbilder herausgegriffen, und zwar das Ekzem und die Urticaria, um an ihnen zu zeigen, wie sich die sie charakterisierenden Symptome tiefer und einheitlicher aus dem physiko-chemischen Verhalten des Gewebes erklären lassen und wie sich ihre Pathogenese um Quellungs- und Entquellungserscheinungen gruppiert.

Es erschien mir wichtig, in diesem Zusammenhang noch ausführlicher an Hand klinischer Beispiele diese Beziehungen zu erörtern, und habe daher zwei Typen von Dermatosen gewählt: die Urticaria als Repräsentanten der Gruppe der flüchtigsten angioneurotischen Manifestationen an der Haut, die Ekzematose als Vertreter der Dermatitis kat exochen.

Überblicke ich die an Hand der Klinik erhobenen Resultate, so möchte ich mit *Schade* sagen: „Die Abhängigkeit des Kolloidzustandes der Eiweiße von den Ionen gilt auch für die Gewebe des menschlichen Körpers. Die Ionen des Blutserums und der Gewebssäfte haben als physiologisch wichtigste Aufgabe, den Kolloidzustand des Zell- und Gewebseiweißes in seiner optimalen Art zu erhalten. Gegen die wirksamsten Ionen — die H- und OH-Ionen —, welche nachweislich bereits bei kleinen Schwankungen ihrer Konzentrationen durch das Übermaß der Kolloidveränderungen das Leben der Zellen in Frage stellen, hat sich der Organismus weitgehend dadurch geschützt, daß er die Reaktion seiner zirkulierenden Flüssigkeitsmasse mit geradezu wunderbarer Konstanz bei einem und demselben Punkt eingestellt hält. Die Einstellung ist fast unmittelbar am Neutralpunkt gelegen, die vorkommenden Schwankungen sind äußerst gering, und jede erzwungene Überschreitung der physiologischen Grenzwerte hat schwerste Störungen im Zelleben und sehr bald den Tod des ganzen Gewebes zur Folge."

Die chemische Blutanalyse zeigte uns sowohl in Fällen von Ekzem, als auch in Fällen von Urticaria von der Norm abweichende Veränderungen, von denen uns zu vorerst die Ver-

schiebungen im Harnsäurespiegel interessieren mußten. Calcium- und Chlorionenveränderungen sind für all die Fragen von gleicher Bedeutung; dem Wassergehalt des Blutes, dem für diese Frage gewiß prinzipielle Bedeutung zukommen dürfte, wurde leider bisher noch zu wenig Beachtung geschenkt. Untersuchungen nach dieser Richtung, wie solche, die sich mit Na- und K-Verhältnissen im Blute eingehendst befassen, sind im Gange. 16 auf Wasser untersuchte Fälle von Ekzem, weiters ein Fall von Morbus Raynaud ergaben Veränderungen der Wasserverhältnisse, und zwar im Sinne einer Hydrämie.

Aus der Biochemie der Kolloide wissen wir, daß Quellungs- und Entquellungserscheinungen die Grundprinzipien der lebenden Substanz sind. Für das Eiweiß im besonderen hat dies *W. Pauli* nachgewiesen, indem er durch Säure und Alkali eine Hydratation im Eiweiß aufzeigen konnte und diese Veränderungen als reversibel deutete. Die Wichtigkeit von Quellungs- und Entquellungserscheinungen für physiologische und pathologische Veränderungen betont und im Detail auseinandergesetzt zu haben, bleibt das Verdienst *E. Přibrams*. Die weitgehendste, nach dieser Richtung hin grundlegende Bereicherung unseres Wissens verdanken wir den Studien *Martin H. Fischers*, der sowohl das Ödem als auch die Nephritis in das Zeichen der durch Säure bedingten Eiweißquellungsverhältnisse brachte. Kleinste Ionenverschiebungen setzen bereits Zustandsänderungen in dem das Gewebe chemisch repräsentierenden Eiweiß. Elektrolyte und Nichtelektrolyte nehmen auf diese Verhältnisse einen bestimmenden Einfluß.

Aufgabe der weiteren Untersuchungen wird es sein müssen, dem Verhalten von Elektrolyten und Nichtelektrolyten im Blut bei den verschiedensten Dermatosen nachzugehen und zu versuchen, aus von der Norm abwegigen Verhältnissen die Pathogenese derselben zu erklären. Quellung und Entquellung werden die Morphe der Dermatosen bestimmen, indem Quellungserscheinungen bis zu Ödem und Blasenbildung werden führen können, Entquellungserscheinungen zu Exsudation.

Für die Pathogenese der Dermatosen bedeutungsvoll werden all jene Momente sein, die Quellung bedingen bzw. Entquellung auslösen können, demnach: die Säure- bzw. Alkaliverhältnisse oder, allgemeiner gefaßt, das Vorhandensein bzw. Fehlen von für diese Prozesse wesentlichen Elektrolyten. Die zwischen den einzelnen Elektrolyten bestehenden antagonistischen Wirkungen dürften sich vielleicht, aus diesem Gesichtspunkt betrachtet, einer biologisch tieferen Deutung zuführen lassen.

Um diese für die Pathogenese der Dermatosen vielleicht wesentlichen Momente aufzudecken, scheinen wir in der blutchemischen Methode einen der gangbaren Wege gefunden zu haben.

3. Seborrhoe.

Aus der Klinik der Seborrhoe sei nur in diesem Zusammenhang die Tatsache festgestellt, daß ihr Einsetzen mit der Pubertät zusammenfällt und daher den Gedanken naherückt, an eine Beziehung zur Keimdrüsenfunktion zu denken. Insofern war es vor allem interessant, auf das Cholesterin im Blut zu achten, zeigten doch die Untersuchungen von *Hermann* und *Neumann*, das Bestehen einer Hypercholesterinämie als für die Gravidität charakteristisch. Es war nun nahe gelegen, gerade bei der Seborrhoe an eine Dysfunktion im Lipoidstoffwechsel zu denken. Die von uns untersuchten Fälle sind, wie folgt, zusammenzufassen: Von den 14 blutchemisch analysierten Seborrhoen wurde in 6 Fällen der Reststickstoff bestimmt. Sie ergaben alle eine deutliche Vermehrung desselben; darunter war 3mal die Erhöhung eine beträchtliche.

8mal wurde das Blutkörperchenvolumen bestimmt, 1 Fall zeigte eine Vermehrung, 1 Fall eine beträchtliche Verminderung, 6 Fälle lagen unter der physiologischen Grenze.

13 Fälle wurden auf Cholesterin untersucht, von denen 9 deutliche Hypercholesterinämie ergaben.

7 Fälle wurden auf Kalk untersucht, darunter 4mal eine Vermehrung im Gesamtkalk beobachtet. 2 Fälle ergaben eine ganz exzessive Steigerung desselben. 3 Fälle zeigten eine Verminderung im Kalkspiegel, von denen in 1 Falle dieselbe ganz bedeutend war. Während in 1 Falle der Gesamtkalk vermindert war, zeigte sich die Calciumkonzentration gleichzeitig erhöht.

14 Fälle wurden auf Harnsäure untersucht und in 3 Fällen ließ sich eine Vermehrung derselben feststellen.

8mal wurde das Verhalten des Blutzuckers beobachtet, 3 Fälle zeigten Werte oberhalb der physiologischen Grenze gelegen, 1mal ließ sich eine bedeutende Vermehrung desselben und 1mal eine bedeutende Verminderung konstatieren.

In allen 14 Fällen wurden die Chloride bestimmt; 10mal war eine deutliche Vermehrung zu sehen, 1 Fall zeigte tiefe Werte.

Fall 1: Herr *G. W.*, 26 Jahre, Seborrhoe, Acne vulgaris des Gesichtes und des Rückens, pustulöse Form. Chemische Blutuntersuchung: Blutkörperchenvolumen 42·4 (42·4), Zucker 90·68 (90·14), Harnsäure 3·68 (3·72), Chloride 0·366, Cholesterin 0·0626, Kalk im Hirudinplasma 24·54 (24·72), Calciumionen 2·84. Ergebnis: Zucker an der oberen Grenze der Norm. Gesamtkalk etwas vermehrt, sonst normaler Befund.

Fall 2: Fräulein *G. S.*, 24 Jahre, Seborrhoe, Haarausfall, Acne punctata des Gesichtes. Chemische Blutuntersuchung: Blutkörperchenvolumen 42·6 (42·0), Zucker 92·84 (92·41), Harnsäure 3·46 (3·19), Chloride 0·409, Cholesterin 0·0642, Kalk im Plasma 32·74 (32·89), Calciumionen im Plasma 4·68 (4·00).

Zusammenfassendes Ergebnis: Zucker an der oberen Grenze der Norm, Chloride vermehrt, Gesamtkalk und Calciumionen bedeutend vermehrt. Außerdem besteht beim Patienten Status epilepticus.

Fall 3: Fräulein *T. J.*, 23 Jahre, Seborrhoe oleosa, Acne punctata et pustulosa. Chemische Blutuntersuchung: Blutkörperchenvolumen 41·6 (41·0), Reststickstoff 45·64, Harnsäure 3·68, Chloride 0·340 (0·340), Cholesterin 0·1924, Kalk 14·59 (14·68). Zusammenfassung: Reststickstoff und Cholesterin vermehrt, Kalk unter der physiologischen Grenze.

Fall 4: Frau *L. M.*, 27 Jahre, Seborrhoe, Acne vulgaris pustulosa. Chemische Blutuntersuchung: Blutkörperchenvolumen 42·6 (42·6), Zucker 80·74 (80·50), Harnsäure 4·28 (4·10), Chloride 0·342 (0·342), Cholesterin 0·064, Kalk im Hirudinplasma 49·72 (49·56), Calciumionen im Hirudinplasma 6·78 (6·70). Zusammenfassend: Harnsäure vermehrt, Gesamtkalk und Calciumionen bedeutend vermehrt.

Fall 5: Fräulein *E. H.*, 25 Jahre, Seborrhoe, Acne pustulosa et punctata. Chemische Blutuntersuchung: Blutkörperchenvolumen 36·8 (37·1), Zucker 82·74 (82·98), Harnsäure 3·26 (3·14), Chloride 0·360 (0·360), Cholesterin 0·1140 (0·1140), Kalk 45·62 (45·17). Zusammenfassung: Blutkörperchenvolumen vermindert, Zucker an der obersten Grenze der Norm, Hypercholesterinämie, Kalk stark erhöht (Calciumurie).

Fall 6: Frau *I.*, 27 Jahre, Seborrhoe, Acne vulgaris et pustulosa des Gesichtes und des Rückens. Chemische Blutuntersuchung: Blutkörperchenvolumen 43·9 (43·1), Cholesterin 0·0624 (0·0614), Chloride 0·624), Harnsäure 2·07 (2·00), Kalk 4·24 (4·86). Zusammenfassung: Normaler Befund, bis auf bedeutende Herabsetzung des Kalkgehaltes.

Fall 7: Fräulein *K.*, 23 Jahre, vasomotorische Neurose, Seborrhoe, Acne vulgaris, Haarausfall. Chemische Blutuntersuchung: Blutkörperchenvolumen 46·5 (46·0), Harnsäure 4·28 (4·10), Chloride 0·364, Cholesterin 0·0849. Zusammenfassung: Harnsäure, Cholesterin vermehrt.

Fall 8: Frau *G. M.*, 33 Jahre, Seborrhoe, Haarausfall, Anfälle von Migräne. Chemische Untersuchung: Blutkörperchenvolumen 42·5 (42·8), Zucker 70·28, Harnsäure 6·8 (6·1), Chloride 0·306, Harnsäure bedeutend vermehrt, Zucker und Kochsalz bedeutend vermindert.

Fall 9: Frau *F. K.*, 31 Jahre, Seborrhoe, Acne punctata, Milien; außerdem leidet Patientin an bullösen Ekzemen des Gesichtes, die plötzlich einsetzen und sich herpetiform begrenzen. Auf dieses Moment wird noch an anderer Stelle ausführlicher eingegangen werden. Die chemische Blutuntersuchung ergibt: Zucker 120·64 (120·98), Harnsäure 2·94 (2·76), Chloride 0·368 (0·379), Cholesterin 0·1119 (0·1146), Kalk 14·92 (14·81), Calciumionen 3·62 (3·79), Hyperglykämie und Cholesterinämie, Chloride vermehrt, Gesamtkalk vermindert bei Vermehrung der Calciumionen.

Fall 10: Fräulein *M. T.*, 28 Jahre, Seborrhoe oleosa des Kopfes, Haarausfall. Chemischer Blutbefund: Reststickstoff 36, Harnsäure 1·09, Cholesterin 0·124, Chloride 0·49, Reststickstoff vermehrt, deutliche Cholesterinämie, Chloridvermehrung.

Fall 11: Frau *F. B.*, 40 Jahre, Seborrhoe, seit Jahren Haarausfall, der seit acht Tagen bedeutend, wie in einem akuten Stadium, eingesetzt hat, Juckreiz des Kopfes, Anfälle von Migräne. Blutuntersuchung: Reststickstoff 53·4, Harnsäure 2·485, Cholesterin 0·1266, Blutzucker 72·8, Chloride 0·69, Reststickstoff bedeutend erhöht, Cholesterinämie, Zucker vermindert, Chloride vermehrt.

Fall 12: Frau *H. B.*, 36 Jahre, Seborrhoe, Acne vulgaris pustulosa am Stamm. Blutuntersuchung: Harnsäure 1·423, Reststickstoff 53·0, Cholesterin 0·1524, Chloride 0·61. Ergebnis: Cholesterinämie, Vermehrung der Chloride, bedeutende Erhöhung des Reststickstoffes.

Fall 13: Fräulein *H. K.*, 24 Jahre, Seborrhoe, Haarausfall. Blutuntersuchung: Harnsäure 1·793, Reststickstoff 45 in 100 *g* Serum, Cholesterin 0·096, Chloride 0·53. Vermehrung des Reststickstoffes und Cholesterinämie.

Fall 14: Frau *M. W.*, 34 Jahre, Seborrhoe Acne vulgaris, Haarausfall, Dermographismus. Blutuntersuchung: Reststickstoff im Serum 38, Harnsäure 1·74, Chloride 0·64, Cholesterin 0·1064. Cholesterinämie, Vermehrung des Reststickstoffes.

4. Rosacea.

Die Klinik der Acne rosacea bedarf einer weitgehenden Korrektur; vor allem ist jenen Autoren beizupflichten, welche von einer Rosacea und nicht von einer Acne rosacea sprechen wollen. In ihrer Pathogenese spielen zweifellos Intestinalstörungen eine wesentliche Rolle, doch möchten wir die Relation nicht im Sinne von Ursache und Folge auffassen, sondern die Veränderungen an der Haut den Magen-Darmstörungen gleichsetzen. Dagegen scheinen uns manche klinische Anhaltspunkte für einen innigeren Zusammenhang zwischen Hauterscheinungen und Keimdrüsendysfunktion zu sprechen. Auch hier glauben wir das bindende Glied in von der Norm abweichenden Stoffwechselveränderungen suchen zu sollen. Führt ja eine jede endokrine Störung, welcher Art auch immer sie sein mag, zu einer Änderung im Gesamtstoffwechsel. Wie ich in meiner Arbeit über den Lupus erythematodes ausgeführt habe, zählen die Rosacea, der Erythematosus und die kongestive Seborrhoe in eine Krankheitsgruppe und stellen nur verschiedene Varianten derselben dar. Die Tatsachen sind nicht als so gesichert zu betrachten, daß sie uns nur einigermaßen berechtigen würden, zwischen diesen einzelnen Krankheitsbildern scharfe Grenzen zu ziehen und ein Ineinanderübergehen nicht in Erwägung zu ziehen.

Von den 4 untersuchten Fällen fanden sich in 1 Falle Hyperurikämie, sonst normale Harnsäurewerte. In 2 Fällen bestand Cholesterinämie, 3 Fälle wurden auf Chloride untersucht, von denen 2 Fälle eine Vermehrung derselben ergaben. 3mal wurde auf Kalk geachtet, davon in 2 Fällen eine Vermehrung, in 1 Falle eine Verminderung desselben festgestellt. 2mal wurde der Reststickstoff bestimmt, in 1 Falle war er etwas erhöht. 3mal wurde auf Zucker untersucht; 1 Fall ergab Hyperglykämie.

Fall 1: Frau *M. K.*, 33 Jahre, Seborrhoe, Acne rosacea und Acne vulgaris punctata. Blutuntersuchung: Harnsäure 1·294, Reststickstoff im Serum 34·6, Cholesterin 0·1385, Chloride 0·586. Reststickstoff etwas erhöht, Cholesterinämie, Chloride vermehrt.

Fall 2. Frau *I. L.*, 35 Jahre, Acne rosacea der Wange, der Stirn und der Nase. Blutuntersuchung: Blutkörperchenvolumen 40·0 (40·0), Zucker 114·59 (114·67), Harnsäure 5·58 (5·40), Chloride 0·362 (0·360), Cholesterin 0·0576 (0·0502), Kalk 30·72 (30·08). Blutkörperchenvolumen vermindert, Hyperglykämie, Urikämie, Chloride vermehrt, Gesamtkalk vermehrt.

Fall 3: Frau *T. H.*, 45 Jahre, Acne rosacea. Blutbefund: Blutkörperchenvolumen 40·0 (40·0), Zucker 72·38 (72·49), Harnsäure 2·64 (2·14), Chloride 0·324 (0·324), Cholesterin 0·1103 (0·1164), Kalk 40·97 (40·64), Calciumionen 2·22 (2·22), Kalium 0·048 (0·052). Blutkörperchenvolumen vermindert, Cholesterinämie, bedeutende Vermehrung des Gesamtkalkes bei Normalcalciumionen.

Fall 4: Frau *D*, 46 Jahre, Acne rosacea. Blutbefund: Blutkörperchenvolumen 42·5 (42·0), Harnsäure 2·34 (2·5), Kalk 14·72 (10·98), Cholesterin 0·0671 (0·0682), Zucker im Serum 150·87 (150·87), Reststickstoff im Serum 20·98 (20·56), Gesamtkalk vermindert, sonst normaler Befund.

5. Angioneurotisches Ödem (*Quincke*).

Es war besonders interessant, einen Fall von typischem *Quincke*schem Ödem der blutchemischen Untersuchung zuzuführen und namentlich auf den Kalkgehalt zu achten, da ja gerade in der Therapie dieser Krankheit der Kalk in breitestem Umfange herangezogen wurde. Der Kalkgehalt erwies sich als normal. Dagegen waren Chloride und Reststickstoff bedeutend erhöht, welcher Befund wohl für die Annahme einer Nierenfunktionsstörung zu sprechen schien. Die Untersuchung der Niere ergab völlig normale Verhältnisse.

6. Sklerodermie.

In zwei Fällen von Sklerodermie war es mir möglich, dem Chemismus des Blutes besondere Aufmerksamkeit zu schenken.

Im ersten Fall handelt es sich um eine 24 Jahre alte Patientin, die 1917 unter Fieber, an Schmerzen und Schwellungen der Gelenke und an Herzklopfen erkrankte; im Juni 1918 bestanden Angina, Gelenkschwellungen, Temperatur bis 38·2. Seit dieser Zeit ist der rechte Fuß geschwollen und Patientin bemerkte, daß die Hände bis zum Handgelenk, die Füße bis zum Sprunggelenk in der Kälte rot werden und diesen roten Ton beibehalten. Derzeit finden wir einen leicht maskenartigen Gesichtsausdruck der Patientin, der hervorgerufen wird durch eine Verdickung der Haut am Kinn und an den seitlichen Gesichtspartien, während der Nasenrücken eine faltenlose, dünne und glänzende Haut aufweist. Die Nasenspitze leicht atrophisch, an welcher Atrophie sich auch der Knochen beteiligt. Die Haut an den Fingerspitzen verdünnt, straff gespannt, faltenlos. Die Hände dunkelblau verfärbt. Verdünnung und Verkürzung der Haut deutlich sichtbar mit depigmentierten Partien am Handteller und am Handrücken. Die Finger in Kontraktionsstellung und dem Ende zu deutlich verdünnt (Sklerodaktylie). Es handelt sich um eine Sklerodermie mit Sklerodaktylie.

Patientin wurde in der Sitzung für innere Medizin am 16. XII. aus der Abteilung Prof. *Schlesinger* von mir vorgestellt. Die Pathogenese dieser Krankheit ist nach keiner Richtung hin klar. Das Auftreten der Hauterscheinungen im Anschluß an den akuten Infekt wäre vielleicht herauszuheben und könnte im Sinne der infektiösen Genese der Erkrankung verwertet werden. Die Sklerodermie mit inkretorischen Störungen in Kausalnexus gebracht, findet auch in diesem Falle einige für diese Auffassung zu verwertende Momente. Es bestehen Hypoplasie des Genitale, unregel-

mäßige Menses, nachdem zwei Jahre die Menses überhaupt zessierten. Patientin selbst ist abnorm unterentwickelt, im Längenwachstum zurückgeblieben, auffallend schwer schwitzend: alles Momente, welche an eine Dysfunktion der Schilddrüse denken lassen. Die chemische Blutuntersuchung ergab: Blutkörperchenvolumen 43·6 (43·2), Harnsäure 2·74 (2·15), Chloride 0·352 (0·352), Cholesterin 0·0728 (0·0700), Kalk 26·94 (26·56). Die blutchemische Untersuchung ergibt bis auf starke Erhöhung des Kalkgehaltes normale Werte.

Der zweite Fall betrifft eine 40 Jahre alte Frau, die plötzlich unter allgemeinen Erregungszuständen erkrankte. Auffällig war ihr, eine Verhärtung der Haut. Die Untersuchung ergibt eine universelle Sklerodermie. Befallen waren das Gesicht, die Arme, Nackenpartie, Brustpartie. Patientin war längere Zeit auf der Klinik *Riehl* in Behandlung gestanden und später in der Nervenheilanstalt Maria Theresienschlössel. Die blutchemische Untersuchung in diesem Falle ergibt: Blutkörperchenvolumen 42·4, Reststickstoff 14·72, Zucker 92·56 (92·79), Harnsäure 4·82, Chloride 0·368, Cholesterin 0·0721, Kalk 36·29. Die blutchemische Untersuchung ergab beträchtliche Vermehrung des Kalkes bei leichter Erhöhung der Harnsäure; Zucker an der oberen Grenze der Norm.

Fassen wir die beiden blutchemischen Befunde zusammen, so fällt vor allem auf, daß beide Fälle eine abnorme Vermehrung im Gesamtkalk zeigen. In der Literatur über die Sklerodermie liegen bisher blutchemische Untersuchungen nicht vor und da das Krankheitsbild in seiner Ätiologie völlig ungeklärt ist, so scheinen mir diese Befunde besonders bemerkenswert und fordern jedenfalls auf, von dieser Seite her das Krankheitsbild der Sklerodermie wie auch der anderen Trophoneurosen anzugehen. Bei Durchsicht der Literatur finden wir die Schilddrüse in den Mittelpunkt des pathogenetischen Interesses dieser Erkrankung gerückt. Es stehen sich zwei Anschauungen schroff gegenüber: die einen, welche für die Erkrankung eine Hypofunktion der Thyreoidea beschuldigen, während die anderen eine Überfunktion derselben annehmen. Beide Meinungen aber treffen sich in der Verwertung der Schilddrüsentherapie, was für uns einen logischen Widerspruch bedeutet. Denn supponiert man für das Zustandekommen einer Erkrankung eine Überfunktion der Schilddrüse, so dürfte die Anwendung einer Schilddrüsentherapie doch kontraindiziert sein. All die diese Frage betreffenden Auseinandersetzungen vernachlässigen, wie ich glauben möchte, ein wesentliches Moment. Bei genauer Durchsicht der Literatur ist es auffallend, nirgends das Stadium betont zu finden, in welchem sich die Erkrankung bei Einsetzen der Schilddrüsenmedikation befunden hat. Dies scheint mir aber der für die ganze Fragestellung prinzipiell wichtige Punkt zu sein. In der Klinik der Sklerodermie haben wir zwei Stadien voneinander zu scheiden: das infiltrative und das sklerodermatisch-atrophische und ich glaube, daß die Schilddrüsentherapie eben nur für das erste Stadium ihre Bedeutung hat.

Nun wissen wir, daß sich in der Klinik der Sklerodermie Symptome nachweisen lassen, welche für das Beteiligtsein mehrerer inkretorischer Drüsen zu sprechen scheinen, vor allem aber stehen Symptome im Mittelpunkt dieses Krankheitsbildes, die sich um eine besondere Labilität des vegetativen Nervensystems gruppieren und als vegetative Neurose anzusprechen wären. Wird doch die Sklerodermie in die große Gruppe der Trophoneurosen miteinbezogen. Ich möchte die Symptome, die für das Befallensein verschiedener Drüsen mit innerer Sekretion sprechen, als vegetative Symptome im weitesten Sinne werten, stellen doch die inkretorischen Drüsen vegetativ stigmatisierte Organe dar; demnach stehen sie unter dem Einfluß des sympathischen und parasympathischen Systems und werden auf jede Reaktion desselben den ihnen eigentümlichen Ausschlag zeigen. Nach dieser Richtung hin scheinen mir die erhöhten Kalkwerte besonderes Interesse zu beanspruchen. Vor allem lernten wir den Kalk als für das Leben einer jeden Zelle wichtiges Ion kennen, welchem für die Erregbarkeit des Nervensystems nach den grundlegenden Untersuchungen *Chiaris* und *Januschkes* wesentliche Bedeutung zukommt. Wir lernten weiters aus den Versuchen *E. P. Picks* das Calciumion als vagotrop und sympathikotrop kennen, und zwar liegt seine Wirkung im Sinne des Adrenalins. Es wäre nun denkbar, daß der erhöhte Calciumgehalt als Maß für den bestehenden Tonus im vegetativen System, also als Ausdruck eines erhöhten Tonus zu deuten wäre, was mit den klinischen Erscheinungsformen der Sklerodermie, die für einen erhöhten Tonus im vegetativen System sprechen, übereinstimmt. Im gleichen Sinne sprechen die experimentellen Feststellungen von *Löwi*, *Zoudek* und *Friedrich v. Kraus*. Im speziellen könnte weiters dem Kalk eine direkte Beziehung zum chromaffinen System in der Richtung des Adrenalins beigemessen werden, was wieder zugunsten der Auffassung jener Autoren zu verwerten wäre, welche für die Sklerodermie eine Beteiligung des chromaffinen Systems, vor allem Störungen von seiten der Nebenniere, annehmen. Schließlich scheinen mir die erhöhten Kalkbefunde noch nach einer anderen Richtung hin besonders bemerkenswert zu sein. *Eppinger* konnte zeigen, daß die Vorstellung von *Magnus*, die Haut als das Hauptdepot des Kochsalzes anzusprechen, richtig sei und konnte ferner nachweisen, daß das Verhalten des Gewebes, Stoffwechselprodukte auf dem Wege vom Blut zur Niere abzufangen und festzuhalten, sich für alle Stoffe in gleicher Weise bezieht. *Eppinger* konnte dies außer für Wasser und Kochsalz für das Glaubersalz und für den Stickstoff zeigen. *Gudzent* stellte die gleichen Verhältnisse für die Harnsäure fest und *O. Schwarz* und *E. Pulay* für den Milchzucker. Daraus können

wir schließen, daß auch der Kalkablagerung im Blute bei der Sklerodermie eine Retention von Kalk im Gewebe entspricht. Insolange diese retinierten Kalkablagerungen zu keinen pathologischen Veränderungen im Gewebe führten könnte nur die Schilddrüse auf dasselbe direkten Einfluß nehmen, und zwar im Sinne der Vorstellung von *Eppinger*, der die Schilddrüse als Gewebsdiureticum aufgezeigt hat. *Eppinger* konnte zeigen, daß die Retentionsfähigkeit im Gewebe eine Funktion der Schilddrüse ist, indem bei erhöhter Arbeit derselben das Gewebe mit einer größeren Geschwindigkeit die deponierten Stoffe fortschafft als im Falle ihrer Unterfunktion. Wir könnten uns nun vorstellen, daß aus dieser Auffassung die durch Schilddrüsentherapie in der Pathogenese der Sklerodermie erzielten Erfolge vielleicht ihre Erklärung finden. Eine jede Störung im Elektrolytgleichgewicht wirkt für das Gewebe pathogen und demnach als Reiz. Nach *Schade* findet ein jeder das Gewebe treffende Reiz in einer Quellung desselben seine Beantwortung. Demnach müssen wir die klinisch in Erscheinung tretende Infiltration als durch Quellung der Eiweißkörper bedingt erklären. Bedenken wir weiters, daß nach den *Hofmeister*schen Reihen der Kalk in seiner quellungfördernden Wirkung an erster Stelle zu stehen kommt, und daß dem Calciumion eine Wirkung im geloiden Sinne zuzusprechen ist, so werden wir aus einer Verschiebung des Calciumionengleichgewichtes alle weiteren für das Bild der Sklerodermie charakteristischen Erscheinungen vielleicht einer tieferen Deutung zuführen können. Und so wird es uns nicht wundern, daß sklerodermatische Veränderungen an der Haut streng lokalisiert erscheinen, da wir ja wissen, daß die Ionenkonzentrationsverschiebungen im Gewebe oft nur auf kleinste Distanzen lokalisiert bleiben können. Für diese Auffassung seien *E. P. Picks* diesbezügliche Ausführungen mitgeteilt: „ . . . Da ferner der Tonus vielfach von der Elektrolytverteilung im Erfolgsorgan abhängig ist, so wird es auch verständlich, daß nicht das gesamte Vagus- oder sympathische System einseitig aus der tonischen Gleichgewichtslage verschoben zu werden braucht; der j e w e i l i g e Gehalt an wirksamen Elektrolyten kann vielmehr für jedes Organ, ja sogar für jeden einzelnen Organteil eine selbständige Tonuseinstellung ermöglichen.“ Wir werden uns aber weiterhin nicht mehr wundern, die sklerodermatischen Hautveränderungen sowohl beim Basedow als auch beim Myxödem anzutreffen. Beim Basedow befindet sich das vegetative Nervensystem in einem erhöhten Erregungszustand und dadurch dürften wir eine erhöhte Calciumretention im Gewebe erwarten. Vielleicht dauert für diese Fälle das infiltrative Stadium kürzer als für jene mit Myxödem. In den Fällen mit Myxödem wird vielleicht die Calciumretention im Gewebe eine bedeutendere sein. Aus der Klinik der Sklerodermie wissen wir, daß in manchen Fällen

das infiltrative Stadium dominiert, in anderen dieses infiltrative Stadium sehr schnell passiert wird, um dann ins atrophische Sklerodermstadium zu treten, und schließlich wieder gibt es Fälle, in welchen nur das infiltrative Stadium persistiert. Vielleicht dürfte die Verschiedenartigkeit dieser klinischen Manifestationen ihre Erklärung aus dem jeweiligen Funktionszustand der Schilddrüse finden? Für die therapeutische Beeinflussung der Sklerodermie käme daher vor allem das infiltrative Stadium in Frage, welches sich durch die Heranziehung der Schilddrüsenmedikation günstig beeinflussen läßt. Durch Wegschaffung der Calciumionen nehmen wir auf das Gewebe im Sinne der Entquellung direkten Einfluß. Wir hätten uns die Pathogenese der Erkrankung etwa folgendermaßen vorzustellen: Die Retention von Calciumsalzen im Gewebe wirkt einmal im Sinne der Störung des Ionengleichgewichtes, daher als pathogenetischer Reiz und führt als solcher zur Quellung im Gewebe, welche Zustandsänderung klinisch in der Infiltration, dem Ödem, in Erscheinung tritt. Als zweites Moment tritt gleichzeitig die spezifische Calciumionenwirkung hinzu, und zwar im Sinne ihres auf das Eiweiß quellenden Einflusses. Diese Calciumionenwirkung wird aber vom Dissoziationsgrade des Salzes abhängig sein. Die Geschwindigkeit dieser Dissoziation aber wird wieder abhängig sein von der Funktion der Schilddrüse. Das Endstadium der Sklerodermie ist der Hauptsache nach als Atrophie anzusprechen und hat sein physiko-chemisches Substrat in der Entquellung des Gewebes. Gewiß werden für die jeweilige Vermehrung bzw. Verminderung des Kalkgehaltes mehrere Momente verantwortlich zu machen sein, welche wir heute zu fixieren noch nicht in der Lage sind. So wie der erhöhte Tonus im vegetativen System zu einem erhöhten Kalkgehalt führen kann, wird andrerseits eine erhöhte Calciumionenkonzentration einen erhöhten Tonus bedingen können. Und so wie ein erhöhter Funktionszustand einer einzelnen inkretorischen Drüse, wie z. B. der Nebenniere, mit einem Reaktionsausschlag des dieselben stigmatisierenden Nervensystems einhergehen wird, so ist es vorstellbar, daß Störungen der einzelnen Drüsen im Sinne ihrer Hyperfunktion, über die Überfunktion im vegetativen System hinweg, zu einer vermehrten Calciumretention werden führen können und vice versa.

Quellung und Entquellung, die wesentlichsten Prinzipien der lebenden Substanz, d. i. des Eiweißes, werden auch zum Prinzip im biologischen Geschehen des Gewebes, das ja chemisch-prinzipiell als Kolloid anzusprechen ist. Daher werden für dasselbe all jene Gesetze Geltung haben, wie wir sie aus der Kolloidchemie her kennen. In der Pathologie werden Quellung und Entquellung in all den ihnen eigentümlichen fließenden Übergängen im Ödem und Atrophie ihr klinisches Korrelat finden.

Allgemeine Schlüsse aus den hier mitgeteilten zwei Beobachtungen zu ziehen, halte ich mich nach keiner Richtung hin für berechtigt. Zweck dieser Mitteilung ist es vor allem, den Weg zu weisen, nach dem sich auf klinischer Basis die Untersuchungen zu bewegen haben, denn es erscheint mir dieser Weg als gangbar und geeignet, in das Dunkel der Pathogenese dieses Krankheitsbildes, wie überhaupt der Trophoneurosen, nicht nur neue Gesichtspunkte sondern vielleicht auch tieferes Verstehen zu bringen.

7. Raynaud.

Drei Fälle von typischer *Raynaud*scher Erkrankung mit allen dieselbe charakterisierenden Symptomen, wie Synkope und stellenweiser Gangrän, Ulcerationen, konnte ich der blutchemischen Untersuchung zuführen.

Fall 1: Blutkörperchenvolumen 43·0 (43·0), Reststickstoff 46·72 (46·84), Zucker 80·39, Harnsäure 4·24 (4·00), Cholesterin 0·0724. Der Reststickstoff zeigt sich erhöht. Harnsäure etwas erhöht.

Fall 2: Blutkörperchenvolumen 41·7 (42·3), Reststickstoff 27·48, Harnsäure 4·29 (4·14), Chloride 0·342, Cholesterin 0·0624, Kalk 23·64 (23·50). Reststickstoff leicht erhöht, sonst normale Werte.

Die beiden ersten Fälle sind Raynauds, bei denen im Vordergrund der Erscheinungen die subjektiven Beschwerden stehen und lokale Asphyxie und paroxysmal eintretende Krämpfe an den Endphalangen der Finger und der Zehen. Im folgenden Fall handelt es sich um eine schwere Form von Raynaud mit Ulcerationen, atrophischen Veränderungen der Haut und dem typischen Bild der schweren *Raynaud*schen Gangrän. Die blutchemische Untersuchung ergibt: Blutkörperchenvolumen 49·0 (49·0), Wasser im Gesamtblut 79·54, im Serum 90·28, in den Blutkörperchen berechnet 51·2, Reststickstoff 56·0, Zucker im Gesamtblut 83·47 (83·72), im Serum 163·29 (163·40), in den Blutkörperchen berechnet 0. Harnsäure im Gesamtblut 6·82, Chloride im Gesamtblut 0·340, Kalk 40·29, Calciumionen 2·22. Blutkörperchenvolumen, Reststickstoff, Harnsäure und Gesamtkalk bedeutend erhöht, namentlich der Reststickstoff. Entquellung der Blutkörperchen.

Überblicken wir diese drei Befunde, so ist es auffallend, daß alle erhöhte Reststickstoffwerte zeigen, was im Sinne einer bestehenden Nierenfunktionsstörung zu deuten wäre. Besonders interessant ist der dritte Befund, in welchem wir auch erhöhte Werte der Harnsäure und eine Entquellung der Blutkörperchen nachweisen konnten. In diesem Zusammenhang möchte ich noch einen vierten Fall erwähnen, in welchem ich leider keine blutchemische Untersuchung machen konnte, der aber mir durch sein klinisches Verhalten ebenfalls für das Bestehen einer Nierenschädigung zu sprechen scheint. Es handelte sich um einen 40 Jahre alten Patienten mit einer typischen beiderseitigen *Raynaud*schen Gangrän, die ich gemeinsam mit weiland *Otto Zuckerkandl* beobachtete. Der Patient starb plötzlich unter dem Bilde eines urämischen Komas. *Cassirer* beschreibt in seinem Standardwerk „Die vasomotorischen Trophoneurosen“ einzelne Fälle von Morbus Raynaud mit Nieren-

störungen. Die von mir erhobenen Befunde lassen wohl die Annahme für gerechtfertigt erscheinen, an Veränderungen von seiten der Nierenfunktion zu denken. Die nach dieser Richtung weiter durchzuführenden Untersuchungen werden erst Klarheit in das bisher noch völlig ungeklärte Krankheitsbild der *Raynaud*schen Gangrän bringen. Für diese ganze Fragestellung kommt meines Erachtens einem Befund besondere Bedeutung zu. In seiner Studie über das menschliche Ödem bezog *Eppinger* einen Fall von *Raynaud* mit in seine Untersuchungsreihe ein und konnte zeigen, daß subkutan injiziertes Kochsalz am langsamsten ausgeschieden wurde, im Gewebe demnach am längsten retiniert wurde, während per os verabreichtes prompte, ja rascher als der Norm entsprechende Ausscheidungsverhältnisse ergab. Selbst bei den schwersten Formen der Nephritis war das subkutan verabreichte Salz schneller zur Ausscheidung gelangt. Im Zusammenhalt mit unseren Befunden scheint diese Beobachtung *Eppingers* für die Klärung der Pathogenese des Krankheitsbildes einen neuen Weg zu weisen.

8. Erythema exsudativum multiforme mit Peliosis rheumatica.

Es handelt sich um einen 40 Jahre alten Patienten, der Ende 1916 mit Schwellungen beider Fußgelenke erkrankt ist. Im Anschluß an die Schwellungen traten stets Hauterscheinungen auf, welche auch heute noch zu sehen sind. Scharf auf die Streckseiten der Unterarme und Unterschenkel lokalisierte, hauptsächlich um die Ellbogengelenke gruppierte Efflorescenzen, teils papulös, teils knotenförmig mit livider Verfärbung. Gleichzeitig bestehen an den Handtellern und vereinzelt an den Zehen kleinstecknadelkopfgroße Blutungen. Mit den Gelenkschwellungen sind Schmerzen im Zahnfleisch mit Zahnfleischblutungen verbunden. Im Vordergrund der Erscheinungen stehen neuralgiforme Schmerzen im Kopf, hauptsächlich in der Occipitalgegend. Das Interessante in dem Fall besteht darin, daß diese Anfälle von Gelenkschwellungen mit nachfolgenden Hauterscheinungen sich seit 1916 in Intervallen von acht bis zwölf Tagen wiederholen. Es bestanden Tonsilleneiterungen. Die Tonsillen wurden entfernt. Scheinbar besteht ein chronisch-septischer Zustand; die Eingangspforte der Sepsis jedoch wurde nicht ermittelt. Morphologischer Blutbefund normal. Auch an Zahnwurzeleiterungen wurde gedacht, jedoch ergab die darauf hingerichtete Untersuchung einen negativen Befund. Dieser Fall wurde in der dermatologischen Gesellschaft von *Oppenheim* und in der Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde aus der Abteilung des Hofrat Prof. *Schlesinger* von *Pulay* als Erythema exsudativum vorgestellt.

Die chemische Blutuntersuchung ergab: Blutkörperchenvolumen 45·2 (45·1), Reststickstoff 15·72 (15·61), Harnsäure 3·26

(3·14), Zucker 80·119 (80·29), Chloride 0·346 (0·346), Cholesterin 0·0984 (0·0972), Calcium 14·70 (14·82). Die Blutuntersuchung ergibt bis auf Erhöhung des Cholesteringehaltes normale Werte.

9. Lichen Vidal.

Es handelt sich um eine 38jährige Frau mit einem typischen Lichen Vidal am Nacken. Es war mir interessant, die durch Blutchemie zu erhebenden Werte für diesen Fall festzustellen. Blutkörperchenvolumen 40·4 (40·4), Zucker 80·74, (81·19), Harnsäure 3·26 (3·14), Chloride 0·36 (0·36), Cholesterin 0·0649 (0·0681), Kalk im Plasma 50·68, Calciumionen 5·04 (5·0). Die blutchemische Untersuchung ergibt bis auf enorme Kalkwerte einen normalen Befund.

Dieser Fall ist deshalb besonders interessant, weil ja für die Pathogenese dieses Krankheitsbildes stets abnorme Erregungszustände im sympathischen System zur Deutung desselben mit herangezogen wurden, und nun ergab die blutchemische Untersuchung exzessiv hohe Kalkwerte, so daß wir denselben pathogenetische Bedeutung im Sinne einer erhöhten Sympathicusfunktion beimessen möchten. In diesem Zusammenhang sei nur auf die pharmakologischen Studien *Löwis* über Calcium und Kalium in ihrer Beziehung zum Nervensystem verwiesen.

10. Xanthom.

Als für die Pathogenese des Xanthoms charakteristisch wurden von den meisten Autoren, vor allem von *Pinkus*, *Pick* und *Chvostek*, dem Cholesterinstoffwechsel besondere Beachtung geschenkt. Es war klar, daß ich in den Fällen von Xanthom bei der blutchemischen Untersuchung mein Augenmerk dem Cholesterin zuwandte. Ich verfüge über vier Fälle von Xanthom mit blutchemischer Untersuchung. Der erste hier mitgeteilte Fall zeigte die ausgedehntesten Xanthome; symmetrisch an Ober- und Unterlidern lokalisiert; die Herde hatten einen Umfang von Kleindaumengröße. Die übrigen drei Fälle zeigen typische symmetrisch lokalisierte Xanthome in linsen- bis bohnengroßer Ausdehnung.

Fall 1: Blutkörperchenvolumen 43·0 (43·0), Zucker 80·38, Harnsäure 6·0, Cholesterin 0·1628, Kalk 16·54. Die blutchemische Untersuchung ergab somit bis auf vermehrte Cholesterin- und Harnsäurewerte und verminderte Kalkwerte normalen Befund.

Fall 2: Reststickstoff 37, Harnsäure 1·93, Zucker 46·4, Cholesterin 0·1286. Auch in diesem Fall haben wir bedeutende Cholesterinämie mit leichter Erhöhung des Reststickstoffes.

Fall 3: Blutkörperchenvolumen 45·6, Harnsäure 2·24, Cholesterin 0·1742, Kalk 24·68 (24·24), Calciumionen 2·40. Bis auf vermehrte Cholesterinwerte normaler Befund.

Fall 4: Dieser Fall wurde bereits in der Arbeit über Sklerodermie mitgeteilt, da die Xanthome bei universeller Sklerodermie bestanden haben. Blutkörperchenvolumen 42·4, Reststickstoff 14·72, Zucker 92·56, Harnsäure 4·82, Chloride 0·368, Kalk 36·29, Cholesterin 0·0721. Harnsäure und Kalk vermehrt, Cholesterin an der obersten Grenze der Norm.

Fassen wir die durch die Analyse des Blutes erhobenen Befunde in den vier Fällen von Xanthom zusammen, so ergeben sie alle beträchtliche Cholesterinämie, wie dies für Xanthom schon von anderer Seite erhoben wurde. Die Frage ist nun, ob dieser Hypercholesterinämie für die Pathogenese des Xanthoms spezifische Bedeutung beizumessen sein wird, was mir höchst unwahrscheinlich zu sein scheint; denn überblicke ich die bei den anderen Dermatosen erhobenen Befunde, so zeigen sich bei den verschiedensten Hautkrankheiten erhöhte Cholesterinwerte im Blut. Der Cholesterinstoffwechsel spielt zweifellos in der Pathogenese der Dermatosen eine wesentliche Rolle, wenn wir auch heute noch nicht in der Lage sind, denselben schärfer zu fassen. Ich glaube, daß für die Quellungs- bzw. Entquellungsvorgänge, die ihrerseits wieder für das Zustandekommen der jeweiligen Krankheitsbilder von Bedeutung zu sein scheinen, dem Cholesterin prinzipielle Bedeutung zukommt.

Fassen wir die durch die Analyse des Blutes erhobenen Befunde in den vier Fällen von Xanthom zusammen, so ergeben sie alle beträchtliche Cholesterinämie, wie dies ja für die Xanthome schon von anderer Seite, vor allem von *Pinkus*, angenommen wurde. Die Frage ist ja nur, ob dieser Hypercholesterinämie für die Pathogenese des Xanthoms spezifische Bedeutung beizumessen sein wird. Diesbezüglich verweise ich auf das Kapitel Hypercholesterinämie in ihrer Beziehung zur Xanthomatose.

11. Lipomatosis dolorosa.

Es war mir interessant, in einem Fall von typischer Lipomatosis bei einem 34 Jahre alten Patienten durch chemische Analyse die Blutwerte zu ermitteln. Das Ergebnis der Blutuntersuchung war: Deutliche Hyperglykämie und Hypercholesterinämie bei sonst normalem Befund, und zwar Blutkörperchenvolumen 44·6, Reststickstoff 14·74, Zucker 120·74 (120·60), Harnsäure 4·5 (4·14), Chloride 0·346 (0·346), Cholesterin 0·2466, Kalk im Plasma 24·6, Calciumionen 2·34 (2·40), Kalium 3·07 (3·21) im Gesamtblut.

Nachdem für die Pathogenese der Lipomatosis Funktionsstörungen von seiten der Hypophyse angenommen werden, so ist nach dieser Richtung hin der Befund einer bestehenden Hyperglykämie interessant, da wir ja den Zusammenhang zwischen Hypophyse und Zuckerstoffwechsel kennen. Weiters muß hervorgehoben werden, daß dem Krankheitsbild der Lipomatosis Cholesterin-

werte im Blut entsprechen, wie wir solche bisher noch nie erhoben hatten. Es scheint also in diesem Krankheitsbild dem Cholesterinstoffwechsel eine wesentlichere Bedeutung zuzukommen, andrerseits aber muß betont werden, daß der Cholesterinstoffwechsel mit dem Zuckerstoffwechsel in innigem Zusammenhang zu stehen scheint, da *Falta* als für das Bild der vasculären Hypertonie charakteristisch eine Hypercholesterinämie und Hyperglykämie des Blutes anspricht, wie überhaupt *Falta* der Ansicht ist, daß den erhöhten Blutdruckwerten, erhöhte Werte des Cholesterin- und Zuckerspiegels im Blute entsprechen.

12. Erythema nodosum.

Es war interessant, einen Fall von Nodosum der blutchemischen Untersuchung zuzuführen. Die Analyse ergab Urikämie, Cholesterinämie und Glykämie, beträchtliche Vermehrung im Gesamtkalk bei normaler Ionenkonzentration.

L. T., 33 Jahre alt, Erythema nodosum der unteren Extremitäten. Die blutchemische Untersuchung ergibt: Blutkörperchenvolumen 42·0 (42·0), Reststickstoff 15·24, Zucker 100·45, Harnsäure 6·28, Chloride 0·362, Cholesterin 0·1423, Kalk 40·56, Calciumionen 2·22.

Das Ergebnis der Blutuntersuchung zeigt demnach Vermehrung der Harnsäure, des Cholesterins und leichte Vermehrung des Zuckers, auffallend ist die deutliche Vermehrung des Gesamtkalkes bei normaler Calciumionenkonzentration.

Die Werte sprechen zwar für eine Anomalie im Stoffwechsel, ohne aber eine bestimmte Deutung zuzulassen.

13. Prurigo.

Die Pathogenese der Prurigo ist keineswegs als geklärt zu betrachten. Als *Casenave* dieses Krankheitsbild beschrieben hatte, faßte er das Wesen derselben als eine Sensibilisationsneurose auf und erklärte die Hauterscheinungen durch den mechanischen Reiz des Kratzens bedingt. *Brocq* spricht die Erkrankung als ein hereditäres Leiden an, *Auspitz* als eine Kontraktilitätsneurose der glatten Hautmuskulatur. *Riehl* bezieht die Prurigo in die Gruppe der Urticaria mit ein und *v. Zumbusch* weist ebenfalls auf die Ähnlichkeit einzelner Herde mit den Efflorescenzen der Urticaria hin. Dasselbe Krankheitsbild wurde von *Willan* und *Baltemann* als Strophulus geführt, für welches Krankheitsbild durch *Monti* auch der Name Lichen urticatus gegeben wurde. Es war nun interessant, einen Fall von sicherer Prurigo blutchemisch zu untersuchen, und wir sind auf Grund unserer Feststellungen zur Ansicht gedrängt worden, die Selbständigkeit des Krankheitsbildes der Prurigo in Abrede stellen zu müssen.

Die Prurigo Hebrae ist ein wohl charakterisiertes Krankheitsbild des jugendlichen Alters und unterscheidet sich in nichts von der als Urticaria chronica bekannten Erkrankung der Erwachsenen. Auf Grund der erhobenen Stoffwechselbefunde glaube ich nun berechtigt zu sein, Prurigo, Urticaria chronica zu identifizieren und im Sinne *Riehls* in die große Gruppe der Urticaria miteinzubeziehen. Das Kardinalsymptom all dieser Erkrankungen wird im Pruritus gelegen sein. Und damit kommen wir auch zur Besprechung des Strophulus infantum. Der Strophulus infantum zählt nach *Riehl* ebenfalls in die Gruppe der Urticaria. Wir konnten bei Beobachtung eines Falles von Strophulus Blasen, Knötchen, Quaddeln nebeneinander beobachten. Das das Krankheitsbild des Strophulus zeichnende Hauptsymptom ist ebenfalls im Pruritus zu erblicken. Der Pruritus wieder ist bedingt durch die physiko-chemisch geänderten Zustandsbedingungen im Gewebe, welche als Ausdruck des Chemismus im Blute anzusprechen sein werden. In seiner Experimentalstudie über den Mechanismus der Blasenbildung an der Haut konnte *Weidenfeld* die Blase als eine Funktion des herrschenden Druckes experimentell erweisen. Diese Feststellungen sind für unsere Betrachtung von prinzipiellem Interesse und werden durch die blutchemisch erhobenen Befunde für die Klinik nutzbar. Es wird uns nicht wundern, aus einer Quaddel eine Blase entstehen zu sehen, wenn wir hören, daß sich durch den geänderten Chemismus im Gewebe unaufhörlich die Quellungsdruckverhältnisse ändern und wir auf der anderen Seite wissen, daß Form und Größe der Blase in direkter Abhängigkeit zu dem in derselben herrschenden Druck stehen. Es wird uns weiter nicht wundern, in der Klinik des Strophulus infantum oft pemphigusartige Exazerbationen beobachten zu können, andrerseits uns nicht erstaunen, bei der Urticaria chronica oder dem Prurigo Quaddeln und oft bullösen Formen zu begegnen. Was nun die Pathogenese des Strophulus infantum anlangt, so sprechen für mich immer zwingendere Gründe für die Einbeziehung zur Urticaria. Der Strophulus ist unserem Ermessen nach nichts anderes als die Urticaria des Kindesalters. Die Differenz in der Efflorescenzbildung, das Nicht-deutlich-Zutagetreten der einzelnen Quaddeln, wie dies der Urticaria eigen ist, mag vielleicht seine Ursache in letzter Linie in der vom Erwachsenen abweichenden Beschaffenheit der kindlichen Haut haben. Bedenken wir, daß der kindliche Habitus pastös ist, bedenken wir, daß nach *Czerny* der Strophulus der Ausdruck der exsudativen Diathese sein kann, welche wiederum vom konstitutionellen Gesichtspunkt aus in die größere Gruppe des Lymphatismus mit einzubeziehen wäre, so kann es uns nicht erstaunen, wenn zu dieser Zeit auch die Efflorescenzbildung eine andere sein wird als zur Zeit, da die Haut jene Beschaffenheit zeigt, wie sie dem erwachsenen Individuum eigen ist.

Der Strophulus infantum ist die Urticaria des Kindesalters, so wie die Urticaria chronica des Erwachsenen im Kindesalter als Prurigo auftritt. All diese Krankheitsbilder gehören in die eine große Gruppe der Urticaria, für all diese Krankheitsbilder ist der Pruritus das sie charakterisierende Kardinalsymptom. Eine andere Frage richtet sich nach der Pathogenese der Urticaria. Stellt die Urticaria ein einheitliches Krankheitsbild dar oder ist sie vielmehr eine allgemeine biologische Reaktion der Haut. Zweifellos handelt es sich bei der Urticaria, in welcher Form auch immer sie auftreten mag, um eine Intoxikationsdermatose. Ob nun die Intoxikation vom Darm aus oder von irgendeinem anderen Organ aus erfolgt, ob wir nun die Reaktion an der Haut als allergisch oder anaphylaktisch bezeichnen wollen, kann das Wesen der Erkrankung nicht treffen. Was ist Anaphylaxie? Doch nichts anderes als eine Überempfindlichkeitsreaktion des Organismus in all seinen Organsystemen. Mir scheint doch, als würde die Haut als Ausscheidungsorgan eine höhere Bedeutung besitzen, als ihr in der letzten Zeit zugesprochen wird. Und ich glaube, es liegt eine gewisse Insuffizienz der Haut funktioneller Natur im Hinblick auf ihre Ausscheidungsverhältnisse in jenen Fällen vor, in welchen toxische Substanzen zur Urticaria führen oder zu toxischen Exanthemen. Es ist eine merkwürdige und nach keiner Richtung hin eine einheitliche Erklärung zulassende Beobachtung, daß Menschen mit Urticaria nus sehr selten mit Schweißen reagieren. Eine geläufige Tatsache ist es andrerseits, daß wir bei schweren Intoxikationen als für dieselben direkt charakteristische Schweiße beobachten. Diese Schweiße fehlen bei unseren Urticariakranken. Und es zwingt sich einem der Gedanke auf, ob hier nicht der springende Punkt zu suchen sein wird. Wie dem auch sein mag, möchten wir die Urticaria als eine anaphylaktische Manifestation an der Haut ansprechen. Sie ist der Ausdruck einer Intoxikation und wird in jenen Fällen in Erscheinung treten, in welchen die Haut ihre Funktion als Ausscheidungsorgan in nur unvollkommener Weise erfüllen kann. Gerade die für die meisten Fälle von Urticaria charakteristische Hypercholesterinämie könnte im anaphylaktischen Sinne gedacht werden.

L. K. konsultierte mich wegen dieses seit drei Jahren bestehenden Hautleidens, das plötzlich bei gutem Appetit und normaler Verdauung bei dem fieberlosen Kind ausgebrochen war und seither dasselbe durch den intensiven Juckreiz quält. Mit drei Monaten hatte das Kind Fraisen, gilt außerdem als ein sehr reizbares Kind. Das Eingehen in die Anamnese dieses Falles ergibt noch das häufige Auftreten von meist plötzlich einsetzenden Schnupfenanfällen. Der dermatologische Befund zeigt, das typische Krankheitsbild der Prurigo. Heftiger Juckreiz, die Extremitäten, namentlich die unteren, von borkig zerkratzten Efflorescenzen bedeckt, deutliche Inguinal- und Cruraldrüsen. Aussehen des Kindes blaß, mager. Lokale Therapie brachte in kurzer Zeit sämtliche Hauterscheinungen zum Schwinden.

Klinisch ist mir der Fall besonders lehrreich, weil er zeigte, wie sehr *Riehl* in seiner Auffassung, die Prurigo der größeren Gruppe der Urticaria einzuordnen, beizupflichten ist. Das Kind zeigte nämlich bei genauer Beachtung als erstauftretende Efflorescenzen Urticariaquaddel, die an einzelnen Stellen in Blasenbildung übergingen, welche Blasen zerkratzt, sich borkig inkrustierten. Wir haben also in diesem Fall im Pruritus das dominierende Symptom zu erblicken und konnten das Endstadium der Efflorescenz über die Urticariaquaddel hinweg verfolgen. Es scheint gezwungen, wenn wir die vielen Fälle von Strophulus und Prurigo überblicken, die zu beobachten wir Gelegenheit hatten, eine Trennung in einzelne Erkrankungsformen vorzunehmen, vielmehr scheint es uns richtig, sämtliche Namen, wie Strophuln, Lichen urtcatus, Prurigo endlich aus der dermatologischen Nomenklatur zu streichen und eine einheitliche Gruppe zu schaffen, die des Pruritus des Kindesalters. Pruritus des Kindesalters, Spasmophilie, exsudative Diathese ergänzen sich, bilden ein einheitliches, zusammengehöriges Krankheitsbild, stellen nur verschiedene Manifestationen der Vagotonie dar. Nach dieser Richtung hin scheint der Blutbefund von besonderem Interesse zu sein. Betonen möchte ich nur, daß es sich um ein Kind aus der unbemittelten Bevölkerungsschichte handelt, das nach Angabe der Mutter des Kindes wöchentlich eine kleine Portion Fleisch bekommt.

Die Untersuchung ergibt: Blutkörperchenvolumen 40·0 (40·0), Zucker 70·98 (70·64), Harnsäure 6·70 (6·45), Chloride 0·360, Cholesterin 0·1438, Kalk im Plasma 40·79 und die Calciumionen im Plasma in beiden Bestimmungen 2·34. Sämtliche gefundene Werte beziehen sich auf das Gesamtblut. Das zusammenfassende Ergebnis lautet: Harnsäure, Cholesterin und Gesamtkalk stark vermehrt, und zwar auf mehr als das Doppelte der für Erwachsene geltenden Normalwerte.

Als zweiten in diese Gruppe gehörigen Fall will ich über eine 33jährige Frau berichten, die mich wegen heftigen Juckreizes und eines Hautausschlages konsultierte, der dem Krankheitsbild der Urticaria chronica entsprach. Außerdem leidet Patientin seit Jahren an schwersten Anfällen von Migräne. Die chemische Blutuntersuchung ergibt eine Erhöhung des Reststickstoffes auf 48·43, der Harnsäuregehalt im Blut 2·463, der Blutzuckergehalt 63·85, der Cholesteringehalt 0·3463. Zusammenfassend eine Verminderung des Blutzuckers bei abnormer Vermehrung des Cholesterins und deutliche Vermehrung des Reststickstoffes.

Die Vermehrung des Reststickstoffes zählt als ein sicheres Zeichen für vorhandene Stoffwechselstörungen. In beiden Fällen konnte ich die Hauterscheinungen durch antiuratische Therapie, vor allem durch Atophan, zur Heilung bringen. Überhaupt bewährt sich auf Grund der durch die Chemie des Blutes sich für mich ergebenden Vorstellungen als antipruriginöses Mittel neben Atropin vor allem Atophan bzw. Neoatophan und, wo dieses nicht vertragen wird, Iriphan.

14. Psoriasis.

Über den Zusammenhang von Psoriasis und Gicht wurde schon viel geschrieben. Ich verweise auf die Arbeiten von *Bourdillon* und *Adrian*, *Menzer*, *Ferroti*, *Waelsch* u. a. All diesen Angaben fehlt der Nachweis von Harnsäure im Blut. Dieser Nachweis ist aber für alle den Prurinstoffwechsel betreffenden Fragen von unbedingter Wichtigkeit, ein Moment, auf welches übrigens *B. Bloch* bereits hingewiesen hat. Bei Diskussion der erhaltenen Befunde finden wir, zusammenfassend in den von uns untersuchten Fällen, bis auf zwei Fälle normale Harnsäurewerte. Ein Fall, der einer eingehenden Besprechung unterzogen wurde, weil er der einzige ist, bei welchem wir über eine stoffwechselchemische Allgemeinanalyse verfügen, zeigt uns allerdings ein Verhalten, das sich von dem einer echten Gicht nur schwer unterscheiden läßt. Alle Fälle zeigen hingegen eine Erhöhung des Reststickstoffes, des Cholesterins und des Chloridgehaltes. Inwiefern die Erhöhung des Natrongehaltes eine Rolle spielen kann, vermögen wir heute noch nicht zu sagen, doch möchten wir Gewicht darauf legen, auf die Bedeutung des Natronions in diesem Zusammenhang besonders hingewiesen zu haben. Ein Fall zeigte Hyperglykämie, vielleicht liegt in diesem Falle eine genuine, vasculäre Hypertonie vor im Sinne *Faltas*. Bereits *W. Pick* diskutiert in seiner Arbeit die Bedeutung der Hyperglykämie im Krankheitsbilde der Psoriasis. Dies spricht für die Auffassung jener Autoren, die wie *Bloch*, *Jadossohn*, *Strauss* und *Nagelschmidt* Psoriasis mit Diabetes in einen Zusammenhang bringen. Ich stehe diesbezüglich auf einem anderen Standpunkt, und zwar trifft er sich in gewissem Sinne mit dem von *Pick* vertretenen insofern, als *Pick* auf einen Zusammenhang zwischen Nervensystem und Hyperglykämie hinweist. (Vgl. Kapitel: Elektrolytwirkung und Nervensystem.)

In der Klinik der Psoriasis stehen Veränderungen am Capillargefäßsystem, wofür auch die jüngsten Capillarbeobachtungen durch *Schur* nach der Methode von *Weiss* im Dermatoskop sprechen. Wenn wir bedenken, daß der blutchemische Befund in fast allen Fällen vermehrten Reststickstoffgehalt, Vermehrung der Chloride ergibt, so zwingt sich einem der Gedanke auf, ob wir vielleicht nicht doch in unseren Fällen von Psoriasis eine Nierenstörung im Sinne *Schleyers* supponieren sollten? Nach *Schleyer* stellt die diffuse Glomerulonephritis eine Krankheit dar, die ebenso im Gebiet der Hautgefäße, wie in den Nieren liegt. Unsere Befunde bei Psoriasis sprechen für die Möglichkeit der Annahme einer bestehenden Capillarsklerose der Hautgefäße, analog der uns aus der Nierenpathologie bekannten, in welcher diese Auffassung in jüngster Zeit durch *Münzer* vertreten wurde.

Noch auf einen Umstand sei hier im Zusammenhang hingewiesen: das konstitutionelle Moment in der Frage der Psoriasis. Es findet sich kaum ein Fall von Psoriasis, in dem wir nicht anamnestisch in der Ahnenreihe irgendwo Psoriasis finden. Jedenfalls lassen sich in der Familie Fälle von Gicht bzw. Diabetes fixieren. So verfüge ich über einen Fall von Diabetes mellitus bei einem jugendlichen Individuum, der zwei psoriatische Plaques an einem Ellenbogen als einzige Manifestation dieses Krankheitsbildes zeigt, dessen Bruder eine schwere Psoriasis und leichten Diabetes, der Bruder seines Vaters Diabetes und Psoriasis, der älteste Sohn dieses Bruders Psoriasis, der Großvater Diabetes und Psoriasis.

Fall 1: Ein 16jähriges Mädchen, *H. Gl.* konsultierte mich wegen ihres Hautleidens, Psoriasis vulgaris, Gyrata et annularis. Befallen war der Kopf, die Streckenseiten sowohl der unteren als der oberen Extremitäten und der ganze Stamm. Es war die ausgebreitetste Psoriasis, die ich bisher zu beobachten Gelegenheit hatte. Akroasphyxie der Hände und Trockenheit der Haut lenkten mein Augenmerk auf die Schilddrüsenfunktion. Schilddrüse war minder entwickelt. Chemische Blutuntersuchung ergibt: Blutkörperchenvolumen 42·2, Reststickstoff 46·82 (46·72) im Gesamtblut, Zucker 150·46, Harnsäure 4·02 (4·14), Chloride 0·352. Zusammenfassend: Zucker stark vermehrt. Reststickstoff und Harnsäure deutlich vermehrt. Die Therapie bestand in hohen Dosen von Atophan mit Schilddrüsentabletten. Loka eine blande Zinkpaste für den Körper, für den Kopf Betupfungen mit Pyrogalol und Schwefel. In acht Tagen restlose Abheilung der Psoriasis.

Fall 2: Fräulein *L. G.*, 27 Jahre, Psoriasis vulgaris, Kopf, Stamm, Streckseiten der Extremitäten. Chemische Blutuntersuchung: Blutkörperchenvolumen 43·7, Harnsäure 3·74 (3·62), Reststickstoff 19·27 (19·38). Zusammenfassend normale Werte.

Fall 3: Frau *L.*, 40 Jahre, Psoriasis vulgaris. Reststickstoff 30·5, Harnsäure 1·43, Cholesterin 0·086, Chloride 0·86. Bilirubin in geringsten Spuren nachweisbar. Zusammenfassung: Cholesterin und Chloride vermehrt.

Fall 4: Herr *J. St.*, 39 Jahre. Reststickstoff 44·5, Harnsäure 2·106, Cholesterin 0·106 (0·543), Chloride 0·71, Blutzucker 78·43. Zusammenfassung: Vermehrung des Reststickstoffes, deutliche Vermehrung der Chloride, sonst normaler Befund.

Fall 5: *Fr. R.*, 44 Jahre, Psoriasis vulgaris, Plaques in der Kreuzgegend, an den beiden Glutäi, den Ellenbeugen, den Knieen von Handtellergröße. Chemische Untersuchung des Blutes: Reststickstoff 46·0 im Serum, Cholesterin 0·138, Harnsäure im Gesamtblut 2·354, Blutzucker im Gesamtblut 64·65, Chloride 0·59.

Fall VI: Frau *Z.*, 38 Jahre, Psoriasis universalis. Stamm, Extremitäten befallen. Blut- und Harnbefund siehe Tabellen XII *a* bis *d*.

15. Pruritus.

Aus unseren Blutuntersuchungen ergaben sich für die Auffassung und klinische Wertung des Pruritus einige neue Gesichtspunkte. Bisher war es bekannt, den Pruritus als Folge von Allgemeinstörungen im Organismus anzutreffen; so findet man ihn beschrieben bei Icterus, Diabetes, Morbus Brightii, chronischem Magen- und Darmleiden und rheumatoiden Zuständen. Der größte Teil der universellen Pruritusfälle wird aber als nervös bedingt angesprochen.

Auf Grund unserer Feststellungen glauben wir uns für berechtigt halten zu dürfen, die Klinik des Pruritus abzuändern, da unsere Vorstellungen über dieselbe einer Korrektur bedürfen.

So konnten wir fünf größere Gruppen von universellem Pruritus herausarbeiten. Die Mehrzahl der von uns untersuchten Fälle ergab eine Hyperurikämie des Blutes. Diese Urikämie spricht im Sinne einer bestehenden uratischen Diathese und wir können diese Fälle in die Gruppe der uratisch bedingten Pruritusfälle subsummieren. Denselben nahestehend sind die vagotonisch bedingten Pruritusformen. Diesbezüglich sei bemerkt, daß der Pruritus zu dem vagotonischen Symptomenkomplex hinzuzuzählen wäre. Für diese Fälle ist nicht nur das prompte Ansprechen, d. h. die gute therapeutische Beeinflußbarkeit durch Atropin charakteristisch, vielmehr finden sich bei der blutchemischen Untersuchung erhöhte Blutzuckerwerte. Wenngleich wir fast in der Mehrzahl der Fälle das Bestehen einer Urikämie gleichzeitig feststellen konnten, so möchten wir den Schwerpunkt doch auf die Hyperglykämie verlegt wissen. Diese Hyperglykämie steht mit dem erhöhten Vagotonus in direktem Zusammenhang, wofür jüngste experimentelle Untersuchungen von *Katz-Klein* zu sprechen scheinen. Es konnte gezeigt werden, daß alle Pharmaka von der Eigenschaft der Muscaringruppe, also Physostigmin und Pilocarpin, eine Hyperglykämie bedingen, während Atropin den Blutzuckerspiegel herabsetzt. Mit diesen tierexperimentellen Feststellungen in Übereinstimmung stehen klinische Beobachtungen bei Diabetes, nach welchen auf Atropin der Blutzuckerspiegel gesunken war. Von besonderem Interesse wird es sein, diese Fälle einer neuerlichen umfassenden blutchemischen Untersuchung zu unterziehen und namentlich dem Verhalten des Kaliums unser Augenmerk zuzuwenden. Nach den heute geläufigen Vorstellungen wäre ein erhöhter Kaligehalt zu erwarten. Ein Kaligehalt, welcher der Hyperglykämie parallel geht, sofern die *Löwi*sche Vorstellung von der Beziehung des Tonus im Vagus und der Kaliumionenkonzentration bzw. die Relation Calcium-Sympathicus zurecht besteht.

In einer dritten Gruppe von Pruritusformen ließ sich die Trias Hyperglykämie-Urikämie-Cholesterinämie feststellen. Diese Gruppe umfaßt die Fälle von sogenannter genuiner vasculärer Hypertonie. Positives über dieses Krankheitsbild wissen wir heute noch nicht; es scheint jedenfalls berechtigt, dasselbe als ein gut charakterisiertes und eigenartiges herauszuheben und für den Dermatologen ist es wichtig, bei Pruritusfällen an dieses Krankheitsbild zu denken. Es sind die Fälle nicht sehr selten, in welchen wir erst durch den allgemeinen Pruritus auf das Bestehen dieser vasculären Hypertonie aufmerksam gemacht werden, da der Pruritus oft das primäre Symptom darstellt. Daß diese Fälle meist zur Zeit

des Klimakteriums zur Beobachtung gelangen, darf uns nicht wundernehmen, denn es scheint mir, als dürfte die vasculäre Hypertonie mit den Ausfallserscheinungen der Keimdrüsenfunktion eine innigere Beziehung haben. Endlich kann man den Pruritus bei larvierten Formen von Nephritis beobachten. Der weitaus geringste Teil ist als eine reine Neurose zu deuten.

Ist es nun möglich, auf Grund der blutchemischen Feststellungen die Klinik des Pruritus in der eben geschilderten Richtung zu erweitern, so waren die Befunde auch für die Pathogenese dieses Krankheitsbildes von gewisser Bedeutung. Wir glauben durch dieselben in das pathogenetische Geschehen tieferen Einblick gewonnen zu haben und als letzte Ursache physiko-chemisch bedingte Zustandsänderungen im Gewebe verantwortlich machen zu müssen.

Krause nimmt an, daß jede sensible Nervenfaser in einem Kolbenkörperchen endigt. Man unterscheidet die *Vater-Pacini*schen Körperchen (Corpuscula lamellosa), die Tastkörperchen (Corpuscula Meissneri), schließlich die *Golgi-Mazoni*schen und *Ruffini*schen Körper. All diese Gebilde unterscheiden sich voneinander teils durch ihre Größe, teils durch die Zahl der Lamellen ihrer Hülle, teils durch den Verlauf der Nervenfasern (*Rabl*). Die enge Beziehung dieser Körperchen zum Gefäßsystem wurden durch umfassende Studien von *Michailow* und von *Schumacher* festgelegt und werden von diesen Autoren als Blutdruckregulatoren bezeichnet. Für unsere Auffassung sind die Untersuchungen von *Schade* von prinzipieller Wichtigkeit. *Schade* war die Ähnlichkeit im Bau der *Vater*schen Körperchen mit dem Typus eines Osmometers aufgefallen. „Beiden Gebilden ist das Vorhandensein der semipermeablen Kapsel mit Flüssigkeitsfüllung gemeinsam. Im *Vater*schen Körperchen ist an Stelle des Steigrohres als druckmessendes Organ ein Innenkolben mit eingelagertem sensiblen Achsenzylinder gegeben. Die große Zahl der Kapseln beim *Vater*schen Körperchen erscheint nun geeignet, dem Innenkolben einen erhöhten Schutz vor mechanischen Einflüssen zu verleihen.“ *Schade* hat nun *Vater*sche Körperchen exstirpiert und in völlig frischem Zustand untersucht. Er konnte zeigen, daß diese Körperchen in hypertonischen Lösungen schrumpfen und in hypotonischen Lösungen aufschwellen. Überträgt man diese Art der Reaktion auf das Verhalten der Körperchen im Gewebe, so muß nun eine jede Störung der osmotischen Isotonie der Gewebsflüssigkeit als eine Druckänderung am Innenkolben zur Geltung kommen und sich dort dem Nerven als vermehrter oder verminderter Druck mitteilen. *Schade* bezeichnet diese Körperchen als Schwellsinnorgane. Das Lamellensystem der Körperchen wird von einem Capillarnetz durchspült. Jede osmotische Schwankung wird von den Capillaren kompensatorisch beantwortet.

Das Körperchen wird von einem sensiblen und einem dem sympathischen System angehörenden Nerven versorgt. Auf Grund dieser Tatsachen entwickelt nun *Schade* folgende, höchst interessante und beachtenswerte Vorstellung: „Wenn in der Gewebsflüssigkeit eine osmotische Störung eintritt, so wird sich auch das Körperchen der Anisotonie entsprechend verändern. Der sensible Nerv des Innenkolbens erfährt durch den abnormen Druck eine Erregung. Diese Erregung bedingt reflektorisch auf dem Wege Sympathicus eine Hyperämie des ganzen Bezirkes. Unter der Wirkung dieser Hyperämie kommt es nun innerhalb und außerhalb des Körperchens zu einem osmotischen Ausgleich. Ist der Ausgleich völlig erreicht, so hat der Innendruck des Körperchens seine normale Höhe, der Reiz hört auf, das Körperchen hat durch seine Osmosensibilität und die damit reflektorisch verknüpfte Hyperämisierung die regulatorische Beseitigung der Gewebsanisotonie zustande gebracht.“ Demnach käme nach *Schade* den *Vater-Paccini*schen Körperchen die Bedeutung eines osmosensiblen und osmoregulatorischen Organs zu. Die physiko-chemischen Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß sowohl Quellung als Entquellung an den einfachen Formen der Nervenenden vor sich gehen. Dies gilt besonders für die kolloid-chemisch wirksamsten Wasserstoff- und Hydroxylionen. Die *Vater*schen Körperchen zeigen in Säuren, namentlich Essigsäure, glasige Quellung, in Alkalien, Natronlauge grobkörnigen Ausfall.

Gudzent zeigte in seiner experimentellen Arbeit über die Pathogenese der Gicht, daß das Ansteigen des Harnsäurespiegels im Blute eine Uratohistächie zur Voraussetzung habe. Da unsere Untersuchungen über den Pruritus eine Urikämie im Blute ergeben hatten, so scheint es uns möglich, all die für das Krankheitsbild des Pruritus pathognomonischen Symptome physiko-chemisch einer Deutung zuzuführen. Der Hyperurikämie des Blutes parallel geht eine Vermehrung von Harnsäure im Gewebe. Diese Vermehrung von Harnsäure im Gewebe führt zu einer Ionengleichgewichtsstörung, setzt demnach einen Reiz, welcher in Form der Quellung von seiten des Gewebes beantwortet wird. Diese Quellung bedingt rein mechanisch Verschiebungen in den Spannungs- und Druckverhältnissen der Haut. Schon auf diesem Wege werden Irritationen an den Nervenendigungen gesetzt, welche klinisch die Erscheinung des Pruritus bedingen. Auf Grund der *Schade*schen Vorstellungen sind wir nun berechtigt, eine Vermehrung des Quellungsdruckes und durch diesen eine Anisotonie zu supponieren. Diese Anisotonie setzt in den sensiblen Nervenendigungen (Schwellsinnsorgan) eine Quellung und diese Quellung tritt klinisch als Juckreiz in Erscheinung. Auf dem Wege der sympathischen Nerven wird reflektorisch der ganze Bezirk hyperämisiert und wir erhalten die dem Pruritus zukommenden

objektiven Manifestationen an der Haut. Den Nervenendigungen käme die Funktion eines osmoregulatorischen Organs im Sinne von *Schade* zu.

Fall 1: Dr. *F. R.*, 55 Jahre, seit einigen Wochen Impetigines staphylogenes, Juckreiz, der sich namentlich abends im Bett steigert. Patient gibt an, stets gesund gewesen zu sein. Blutkörperchenvolumen 46, Reststickstoff 45·64, Zucker 114·79, Harnsäure 5·68 (5·41), Chloride 0·324 (0·324), Cholesterin 0·0984. Sämtliche Werte beziehen sich auf Bestimmungen im Gesamtblut. Kalk 14·06 (14·24), Calciumionen im Hirudinplasma 1·56. Zusammenfassendes Ergebnis: Zucker, Reststickstoff, Cholesterin vermehrt, Kalk vermindert, Harnsäure auf beinahe das Doppelte der Norm vermehrt. Herausheben möchte ich und als den Pruritus bedingend, die Hyperglykämie und Urikämie auf der einen Seite, die tiefen Kalkwerte auf der anderen.

Fall 2: Herr *F. N.*, 30 Jahre, seit Wochen Juckreiz mit vereinzelten Erythemen an Arm und Schenkel. Die chemische Untersuchung des Blutes ergibt: Blutkörperchenvolumen 45·0 (45·0), Zucker 82·79 (82·19), Harnsäure 5·64 (5·24), Chloride 0·400, Cholesterin 0·0874, Kalk 14·79 (14·18), Kalium 0·097, Calciumionen 2·29 (2·34). Zusammenfassung: Harnsäure vermehrt, Kochsalz vermehrt, Cholesterin an der oberen Grenze der Norm, Gesamtkalk vermindert.

Fall 3: Herr *V. L.*, 60 Jahre. Vor einem Vierteljahr Juckreiz am Kopf und am ganzen Körper, derzeit Ekzematose der Augenlider, der Stirn und des Gesichtes. Ohrläppchen stark verdickt, Stirn und Halsfalten stark verdickt, Ekzematose zwischen den Mammen und in inguine. Ursache der Ekzematose: starker quälender Juckreiz. Die chemische Untersuchung des Blutes ergibt: Zucker 80·64 (80·64), Harnsäure 5·76 (5·89), Chloride 0·364 (0·372). Zusammenfassung: Harnsäure vermehrt, die anderen Werte normal.

Fall 4: Frau *E. W.*, 29 Jahre. Seit 1915 leidet Patientin an schweren Ekzemen des Gesichtes, der Hände und des Halses. Das erste Ekzem trat zu Beginn der Gravidität im Frühling auf. Dasselbe wiederholte sich alljährlich, und im Jänner 1921, als mich Patientin konsultierte, bestand ein vor fünf Wochen entstandenes Ekzem des Gesichtes, des Nackens und der Hände. Ich mußte das Ekzem als Folge des bestehenden Pruritus auffassen, da Patientin eine permanent an Pruritus leidende Kranke ist, schwere Neurasthenikerin, so daß man leicht geneigt wäre, den Pruritus als ein der Neurose zugehöriges Symptom anzusehen. Als zweites Moment möchte ich für diesen Fall die Empfindlichkeit gegen Licht betonen, da Patientin nach Befragen angibt, daß die Ekzeme regelmäßig im Frühling eingesetzt hatten. Es war der Gedanke naheliegend, in diesem Falle eine lichtsensibilisierende und gleichzeitig pruriuserzeugende Substanz anzunehmen (Zucker und Harnsäure!). Die Untersuchung ergab: Blutkörperchenvolumen 46·3 (46·0), Zucker 74·29 (74·36), Harnsäure 5·65 (5·80), Chloride 0·362 (0·358), Cholesterin 0·1246 (0·1300), Kalk 20·64 (20·64). Zusammenfassendes Ergebnis: Harnsäure und Cholesterin vermehrt, sonst normaler Befund.

Fall 5: *H. P.*, 32 Jahre, konsultierte mich wegen Abszedierungen auf dem Kopf, quälendem Juckreiz, Ekzematose des Gesichtes, der Hände und des Stammes, infiltrative Verdickungen an der Haut des Nackens und der Glutäi, der Ohrläppchen, der Augenlider. Diagnose: Lymphogranulomatosis cutis (Pruritus), die chemische Blutuntersuchung ergab: 12·74 (12·61) *mg* Harnsäure, also das Vierfache etwa der Norm. In einer späteren Mitteilung kommen wir auf die chemische Blutanalyse dieses Falles noch zu sprechen. Hier wollten wir nur auf den Zusammenhang von Hyperurikämie und Pruritus hingewiesen haben.

Fall 6: *H. H.*, 31 Jahre, leidet seit Jahren an Ekzematose an beiden Waden und einem Lichen ruber acuminatus der Kniekehle. Quälender Pruritus. Die Blutanalyse ergab: Reststickstoff 46·6, Cholesterin 0·1264 *g*, Harnsäure 2·04, Chloride 0·67. Wir haben demnach starke Vermehrung des

Cholesterins, Reststickstoffes und der Chloride. Harnsäuregehalt normal. Nun kommt dazu, daß Patient ausgesprochen Vegetarier ist, seit Jahren nie Fleisch ißt, weshalb ich die sonst normalen Harnsäurewerte bereits hier als erhöht ansprechen möchte.

16. Lymphogranulomatosis cutis.

Paltauf und *Sternberg* hoben aus der Gruppe der als Pseudoleukämie geführten Erkrankungen die Lymphogranulomatose als besonders charakterisiert hervor. *Sternberg* supponiert einen Zusammenhang mit Tuberkulose, andere Autoren, wie *Crelen* und *Rabinowitsch* u. a. lehnen eine unmittelbare Beziehung zur Tuberkulose ab. Überblicken wir die Literatur, so müssen wir doch sagen, daß diese Erkrankung in ihrer Ätiologie heute noch ungeklärt erscheint. Deshalb mag die Mitteilung eines jeden klinisch gut beobachteten, mit autoptischem Befund versehenen Falles Berechtigung haben.

H. P., 33 Jahre, Lehrer, erkrankte vor einem Jahr an Grippe, fieberte durch 14 Tage und während der ersten vier Tage betrug die Temperatur 40°. Nach weiteren acht Tagen stellte sich ein intensiver Juckreiz am ganzen Körper ein, der durch vier Monate persistierte, über die Sommermonate etwas nachließ, hierauf wiederum mit solcher Intensität einsetzte, daß dauernde Schlaflosigkeit eintrat und Patient den Juckreiz als so quälend empfand, daß er seinen Beruf aufgeben mußte. Anfangs Mai bildeten sich am Kopf knotenförmige Tumoren, welche in ihrer Größe schwankten und vereinzelt taubeneigroß wurden. Ein Teil der Tumoren ging in eitrige Abszedierung über. Um diese herum stellte sich Haarausfall ein. Der Appetit, vor der Grippe ausgezeichnet, war völlig verschwunden; innerhalb von sechs Wochen verlor Patient 26 *kg* an Körpergewicht. Der wegen des bestehenden Juckreizes zu Rate gezogene Arzt leitete eine Scabieskur ein, die selbstverständlich bloß eine starke Reizung der Haut zur Folge hatte. Trotz aller Schlafmittel hielt die Schlaflosigkeit an und auch alle gegen den Juckreiz gerichteten Medikationen, wie kalte und warme Bäder, kalte Packungen, blieben erfolglos. Seit Jänner 1919 traten nächtliche Schweiße auf, die so stark waren, daß Patient oft mehrere Male des Nachts das Hemd wechseln mußte. Von anamnestischen Daten seien noch erwähnt, daß Eltern und Geschwister des Patienten gesund waren und er selbst, bis auf Masern und Parotitis im zwölften Lebensjahr und einer schweren Angina mit 21 Jahren, gesund gewesen ist. Seit dieser Angina soll eine Disposition zu häufigen Halsschmerzen und Anfällen von Heiserkeit bestanden haben. Von Kriegsbeginn bis Oktober 1918 ununterbrochene Kriegsdienste geleistet.

Hofrat *v. Ortner* stellte auf Grund der klinischen Untersuchung die Diagnose auf Lymphogranulomatose des mediastino-bronchialen Drüsensystems und wies Patienten wegen der bestehenden Hautveränderungen zwecks Diagnosenstellung an mich. Ich konnte nun folgenden Befund erheben:

Haselnußgroße bis kleintaubeneigroße Tumoren am Kopfe, an der Stirnhaargrenze und vereinzelte am Stamm sowie an den Streckseiten der unteren Extremitäten. Die Haut des Gesichtes, namentlich der Stirnpartie und der Ohrpartie, wie hauptsächlich die Haut der Nackengegend zeigen teigige Infiltration von wulstartigem Charakter, die Ohrläppchen lividrote Verfärbung und Verdickung. Über beiden

Glutaei infiltrative Verdickung und wulstartige Faltenbildung der Haut. An den Beugeseiten der Extremitäten, in inguine und am Stamm Ekzematisation mit vereinzelt knotigen Efflorescenzen, die sich vornehmlich in der Ellenbeuge und in inguine gruppierten. Die ganze Haut zeigt eine deutliche Verdickung, Hyperkeratose und bräunliche Pigmentierung. Das Drüsensystem, und zwar die Lymphdrüsen zeigten folgenden Befund: Halsdrüsen nachweisbar. In den Supraclaviculargruben taubeneigroße Drüsen, glatt, weich, verschieblich. In den Axillen rechts weiche, bis bohnengroße Drüsen, die sich zu einem Strang gruppieren, links ein größeres Paket derber, miteinander verwachsener, in toto gut verschieblicher Drüsen. Im Sulcus bicepitalis links sowie beiderseits in den Ellenbeugen keine Drüsen, dagegen rechts vereinzelte flache, linsengroße, gut verschiebliche Drüsen tastbar. An den Unterarmen keine Drüsen zu tasten. In der Leistenbeuge rechts: Narbe nach vereitertem Bubo, links: kleine, auffallend derbe Drüsen. Weder in den Kniekehlen noch rektal Drüsen palpabel. In den *Mohrenheim*schen Dreiecken beiderseits flache, weiche, bohnengroße Drüsen. Aus dem internen Befund, den ich der freundlichen Überlassung der Klinik *v. Ortner*, auf welche Patient aufgenommen wurde, verdanke, sei vor allem als für uns interessant herausgehoben, daß die Milz eben erreichbar und perkutorisch nicht wesentlich vergrößert war. Ich stellte nun auf Grund des zu erhebenden Befundes die Diagnose auf Lymphogranulomatose der Haut (Pseudoleukämie?), und zwar waren für mich im Zusammenhalt mit den bestehenden Drüsenveränderungen maßgebend: allen voran der persistierende Pruritus, die Knotenbildung und die wulstartige, teigige Infiltration der Haut, während ich die Ekzematisation und die hyperkeratotischen Hautveränderungen als sekundär durch den Juckreiz bedingte Symptome auffassen wollte. Allerdings dachte ich einen Augenblick vorübergehend an das Bestehen einer Mycosis fungoides, für welches mir die auffallende Verdickung beider Ohrläppchen zu sprechen schien, ließ aber dann im Hinblick auf das gesamte Krankheitsbild diesen Gedanken fallen.

Es war nun klar, daß ich sofort neben einer Harnuntersuchung auch eine morphologische Blutuntersuchung des Patienten vornahm. Außerdem aber auch eine chemische Blutuntersuchung machen ließ. Der Harnbefund ergab bis auf eine positive Diazoreaktion und vermehrten Urobilin- und Oxalsäurewert negative Werte. Die morphologische Blutuntersuchung zeigte Hämoglobin nach *Fleischl* 81%, Erythrocyten 4,550.000, Leukocyten 14.900, Färbeindex 0·9, Lymphocyten 6·5%, große mononucleäre Leukocyten 1·5, Übergangsformen 4·0%, polynucleäre neutrophile Leukocyten 87·5% und 0·5% eosinophile Zellen. Blutplättchen ziemlich reichlich vorhanden. Normoblasten, Poikilocyten, Polychromasie und Körnung

fehlten. Dieser Blutbefund stimmte im wesentlichen mit dem an der Klinik *v. Ortner* einige Tage später erhobenen überein, nur daß die Leukocytenzahl 16·980 betrug, die neutrophylen Polynucleären demnach entsprechend mehr 92·4% und die Lymphocyten 3·2%. Auch der Harnbefund war der gleiche. Die chemische Blutuntersuchung ergibt nun eine Vermehrung des Reststickstoffes und eine bedeutende Erhöhung der Harnsäure, und zwar im Gesamtblut: Blutkörperchenvolumen 42·7%, Reststickstoff 17·94, in der Kontrolluntersuchung 18·9. Harnsäure 12·74 (12·61), Gesamtchloride 0·3926 (0·3920), freie Chloride 0·3521 (0·3520). Aus dem Blutkörperchenvolumen fürs Plasma berechnet Reststickstoff 31·4, Harnsäure 22·1, freie Chloride 0·615. Die blutchemische Untersuchung verdanke ich Frau Dr. *Richter-Quittner*.

Die Probeexcision zweier Drüsen aus der linken Axillia ergab folgenden Befund (Prof. *O. Stoerk*): „Es handelt sich bei beiden Knoten eindeutig um Lymphogranulomatose mit Riesenzellen, Eosinophilen und mehrfach kleinen Nekrosearealen." Ich ließ das durch Probeexcision entnommene Infiltrat der Kopfhaut durch Assistent Dr. *R. H. Jaffe* untersuchen: „In dem zentralen Teil der zur Untersuchung gelangten Hautpartie findet sich ein ziemlich umfangreiches, alle Schichten der Haut durchsetzendes Infiltrat. Dieses Infiltrat setzt sich gegen die Umgebung nicht stark ab und besteht zum größten Teil aus reifen polymorphkernigen Leukocyten, zwischen denen sich in geringer Zahl hellkernige, rundlich-ovale, epitheloide Elemente finden. In dem mittleren Anteil dieses Infiltrates sowie gegen die Oberfläche zu finden sich zellarme Zellen, die von einem dichten, hyalinisierten Fibrinnetz durchzogen werden, in dessen Maschen stellenweise reichlich, stellenweise nur vereinzelt Leukocyten liegen. An der Oberfläche dieser Stelle zeigen die Epithelzellen Tendenz zum Zerfall; einzelne Epithelinseln und Epithelzapfen sind in dem vom Infiltrate eingenommenen Epithelbezirke noch erhalten, die Kerne gut färbbar, zum Teil Schichtenbildung (Kugeln). In den Randpartien des Infiltrates sieht man, daß dieser Prozeß anscheinend von den Follikeln seinen Ausgangspunkt nimmt. Um die Follikel, um die Arectores pilii lagern sich hier Exsudatzellen, dringen vielfach zwischen Epithelzellen ein, sprengen sie auseinander und, aus dem Verbande gelöst, gehen letztere, hyalin-schollig zerfallend, zugrunde. Die Gefäße im Bereiche des Infiltrates und in seiner Umgebung sind erweitert und enthalten reichlich, mitunter fast ausschließlich Leukocyten. Im Grunde des Infiltrates, dort, wo es an die Subcutis grenzt, fallen in Venen endophlebitische Prozesse auf, die mitunter zu einem vollkommenen Verschluß des Lumens führen, während die benachbarten Arterien keine Veränderung des Lumens aufweisen. Die zwischen den Leukocyten gelagerten hellkernigen Zellen zeigen häufig mitotische

Teilung, ihr Kern ist rundlich, oval oder leicht gebuchtet. Es handelt sich bei diesen Zellen zum Teil um Fibroblasten, zum Teil um Endothelien, die sich deutlich zu Capillaren ordnen. Manche dieser hellen Zellen sind wohl auch epithelialer Natur und durch die Infiltration von ihrem Muttergewebe — Epidermis, Schweißdrüsen — abgesprengt. An einer Stelle, abseits dieses größeren Infiltrates liegt im subcutanen Fettgewebe ein Haar von Fremdkörperriesenzellen umgeben. Außerdem liegen noch um kleinere Gefäße ziemlich reichliche Anhäufungen typischer Plasmazellen."

Aus dem internen Befunde sei hervorgehoben, daß Patient ausgesprochen tachypnoisch war. Das linke Spitzenfeld auffallend eingeengt und dementsprechend links kürzerer, etwas tympanitischer Schall. Die Auskultation über dem rechten Oberlappen ergibt ein mäßig abgeschwächtes und rauheres Atmen als links, links oben und über der Hilusgegend röhrenartiges Atmen. Über dem oberen Mediastinum klaffen die Lungenränder völlig auseinander, so daß eine schornsteinartige Dämpfung zur Incisura jugularis hinaufzieht. Am Herzen rechts eine bis zur Mamillarlinie reichende Dämpfung. Die Auskultation zeigt reine, leise Töne (Klinik *v. Ortner*).

Aus dem Decursus sei zu erwähnen, „daß die Excisionswunde der Axilla prompt heilte, während die Kopfwunde eiterte, ferner zunehmende starke Atemnot und starker Juckreiz bestanden". Der am 19. XI. sofort nach dem Exitus erhobene Obduktionsbefund (Prof. *Wiesner*) lautet: Lymphosarkom der Hals-, Mediastinal- und einzelner Retroperitonealdrüsen. Axillare Drüsen und Bildung eines mächtigen mediastinalen Tumors, der mit dem Sternum verwachsen in den Herzbeutel und in die Venen hinter dem Manubrium sterni einzuwachsen beginnt. Mehrere, kirschgroße Lungenmetastasen. Hydrops, Ascites, Hydrothorax mit Lungenkompression, Anasarka, namentlich der vorderen Thoraxwand.

Die Drüsen bis wallnußgroß, sehr derb, fast fibrös, weißlich miteinander verbacken. Einzelne Mediastinalknoten verkäst.

Offene Knorpelfuge am Manubrium sterni. Knochenmark: Femur zur Hälfte rot, Epiphysenfugen geschlossen. Dura mater am Kranium angewachsen; mäßige Impressiones digitatae. Gehirngewicht 1640 *g*.

Überblicken wir unseren Fall, so reiht er sich den beobachteten Fällen (*Königstein*, *Arndt*, *Neumann*, *Pick*, *Grosz* u. a.) von Lymphogranulomatose der Haut an. Wulstartige Verdickung, teigige Infiltration, Knotenbildung, Drüsenpakete sind im Sinne *Sternbergs* als lymphogranulomatös zu deuten.

Wenngleich die Lymphogranulomatose kein spezifisches, charakteristisches Blutbild zeigt, so darf doch die Untersuchung des Blutes niemals außer acht gelassen werden, da bei einer relativen Verminderung der Lymphocyten und Vermehrung der poly-

nucleären Leukocyten bei gleichzeitig absoluter Leukocytose ein Blutbild gegeben ist, welches für das Bestehen einer Lymphogranulomatose zu verwerten wäre. Unser Fall zeigt nun eine absolute Vermehrung der weißen Blutkörperchen und eine Verschiebung der polynucleären Leukocyten in dem oben angeführten Sinne.

Soweit mir die Literatur bekannt, wurde bisher den blutchemischen Verhältnissen bei diesem Krankheitsbild keine Beachtung geschenkt. Die abnorme Erhöhung der Harnsäure im Blute scheint mir besonderes Interesse zu beanspruchen, sowohl für die klinische Stellung als auch für die Pathogenese der Erkrankung. Vielleicht steht diese Harnsäurevermehrung in causalem Zusammenhang mit der Vermehrung der polynucleären Leukocyten im Sinne jener Autoren, vor allem *Horbaczewskis*, welche die Harnsäure aus dem Kernzerfall der Leukocyten hervorgegangen wissen wollen. Eine Vorstellung, welche heute in dieser Fassung nicht mehr aufrecht zu halten ist. *Horbaczewski* führte als Stütze seiner Lehre das Vorhandensein abnorm hoher Harnsäurewerte bei Prozessen, die mit Vermehrung der Leukocyten einhergehen, vor allem also der Leukämie, an. Obwohl wir heute Harnsäureretentionen bedeutenderen Grades ohne gleichzeitige Vermehrung der Leukocyten kennen, ist es immerhin bemerkenswert, daß wir in unserem Falle, also bei der Lymphogranulomatose, so abnorm hohe Harnsäurewerte finden, wie sie für das Bild der Leukämie bekannt und charakteristisch sind. Bedenken wir weiter, daß die Lymphogranulomatose aus der Gruppe der leukämischen bzw. pseudoleukämischen Erkrankungen als selbständiges Krankheitsbild von *Paltauf* und *Sternberg* herausgehoben wurde, so könnte vielleicht dieser blutchemische Befund auf die innige Beziehung, die zwischen diesen Erkrankungen zu bestehen scheint, hinweisen. Dieses höchst interessante, in seiner Ätiologie doch noch immerhin unklare Krankheitsbild stellt vielleicht keine Krankheit sui generis dar, ebenso wenig wie die Lymphosarkomatose, welche viele Autoren (unter anderen *E. Fränkel*) auch nicht als selbständiges, sondern für eine Form der Leukämie (großzellige Form) ansprechen wollen. Für diese Auffassung spricht die merkwürdige Tatsache in unserem Falle, daß derselbe sowohl klinisch als auch histologisch als Lymphogranulomatose imponierte, da die durch Prof. *Stoerk* ausgeführte histologische Untersuchung zweier Drüsen eindeutig Lymphogranulomatose ergeben hatte, der Obduktionsbefund aber auf Lymphosarkomatose lautet. Wir kennen die nahe Beziehung, die zwischen Pseudoleukämie (*Ehrlich-Pinkus*) und lymphatischer Leukämie besteht, und so wird der Gedanke sich nicht von der Hand weisen lassen, ob wir überhaupt berechtigt sind, diese verschiedenen Krankheitsgruppen — Lymphosarkomatose-Lymphogranulomatose — voneinander loszulösen, ob es nicht

vielmehr richtiger wäre, dieselben zu einer gemeinsamen Gruppe zusammenzufassen und wie es die Manifestationen der Haut lehren, diese Krankheitsbilder als verschiedene Varianten, verschiedene Reaktionsbildungen ein und derselben Noxe anzusprechen. Wir finden ja Hautveränderungen bei Leukämie und Pseudoleukämie und schließlich auch bei Mycosis fungoides, die sich in ihrer Klinik oftmals durch nichts voneinander wesentlich unterscheiden. Auf alle Fälle gibt ein solcher Befund zum Nachdenken Anlaß, wenn wir noch den einen Umstand in Erwägung ziehen, daß ja auch das morphologische Blutbild für die einzelnen Gruppen weder spezifisch noch besonders charakterisiert ist. Vielleicht kam dem dispositionellen Moment auch in dieser Frage eine größere Bedeutung zu, indem der eine oder der andere konstitutionelle Typus auf die gleiche Noxe mit einer Sarkomatose bzw. Granulomatose reagieren wird.

Aber auch nach einer anderen Richtung hin scheint mir der erhobene blutchemische Befund besonders interessant zu sein. Wie die neueren Untersuchungen über den Harnsäurestoffwechsel, namentlich die jüngsten experimentellen Feststellungen von *Gudzent* gezeigt haben, entspricht jeder Harnsäurevermehrung im Blut eine solche des Gewebes, die sogenannte Uratohistächie und vertreten ja viele moderne Pathologen, unter anderen *Umber*, die Meinung, daß die Retention der Harnsäure im Blut nur auf dem Wege über das Gewebe zustande kommt, demnach histeogenen Ursprunges sei. Die durch die Säuerung im Gewebe bedingten Zustandsänderungen desselben müßten Veränderungen des Gewebes setzen, Veränderungen, wie sie den physiko-chemischen Gesetzen, wie wir sie aus der Kolloidchemie kennen, entsprechen würden, also vor allem zu einer Quellung des Gewebes führen, und dadurch Störungen in den Quellungsdruckverhältnissen bedingen. Die Quellung des Gewebes führt klinisch einmal zu den Erscheinungen der Hautinfiltration und weiters durch die durch Quellung und veränderte Druckverhältnisse bedingte Erregung in den Nervenendigungen zum Juckreiz. Und wir möchten den Pruritus, dem ja für dieses Krankheitsbild geradezu pathognomonische Bedeutung beizumessen ist und der auch in unserem Fall als primärstes Symptom in Erscheinung trat, als durch vermehrte Harnsäure bedingt ansprechen und alle übrigen Veränderungen der Haut, wie Ekzematisation, Verdickung, Hyperkeratose als sekundäre Symptome werten, und zwar Verdickung und Infiltration als Ausdruck geänderter Zustandsänderungen des Gewebes; Ekzematisation, Hyperkeratose als Folge vorwiegend mechanischer Einflüsse, und da käme vor allem das durch den dauernden Juckreiz bedingte, chronisch werdende Kratzen als wesentlichstes Moment ins Kalkül. Die abnormen Pigmentverhältnisse wären in gleichem Sinne aus

mechanischen Einflüssen heraus zu deuten, wie wir Pigmentierungen ja bei Scabies und chronischen Ekzemen ebenfalls finden.

Zusammenfassend wäre zu sagen: Der Fall verdient besonderes Interesse einmal durch den für dieses Krankheitsbild zum erstemal erhobenen blutchemischen Befund, der im wesentlichen in einer Hyperurikämie besteht, aus welchem Befunde sich die wesentlichsten, für dieses Krankheitsbild pathognomonischen Manifestationen an der Haut erklären lassen, weiters aber durch den Gegensatz, der zwischen Klinik und Autopsie zu bestehen scheint: klinische Erscheinungen und histologisches Bild, wie sie einer Lymphogranulomatose entsprechen, während der autoptische Befund Lymphosarkomatose ergibt. Schließlich nicht zuletzt die auf Grund rein klinischer Veränderungen intra vitam gestellte Diagnose: Lymphogranulomatose cutis. Der Fall weist von neuem auf die engen Beziehungen, die zwischen Lymphosarkomatose und Lymphogranulomatose einerseits, andrerseits zwischen diesen beiden Krankheitsbildern und den pseudoleukämischen Erkrankungen zu bestehen scheinen, hin.

Inwiefern ermöglichen unsere Vorstellungen das Erfassen eines Krankheitsbildes aus seiner Stoffwechseldynamik und wie weit läßt sich ein solches Krankheitsbild therapeutisch beeinflussen, wenn wir diesen Verhältnissen Rechnung tragen?

Gezeigt an einem Fall von Lupus erythematodes.

Der Lupus erythematosus stellt keineswegs ein scharf umrissenes Krankheitsbild dar und ist weder in seiner Klinik noch in seiner Pathogenese einheitlich aufzufassen, vielmehr scheint es sich um einen Sammelbegriff zu handeln, unter dem wir Hauterscheinungen, vielleicht verschiedenster Provenienz subsummieren. Die große Variationsbreite innerhalb der die Krankheit klinisch imponiert, die Unspezifizität ihrer Histologie mögen vielleicht die Ursache für den Umstand abgeben, daß oft heterogenste, heute in ihrer Pathologie und Pathogenese noch unklare Hautveränderungen unter eine gemeinsame Gruppe, und zwar die des Lupus erythematosus miteinbezogen werden.

Seit den Arbeiten *Gougerots* und *Bruno Blochs* haben sich auch in Deutschland eine größere Reihe von Autoren zur Auffassung bekehrt, den Lupus erythematodes als eine tuberkulöse Manifestation an der Haut zu deuten. Es erscheint überflüssig, die diesbezüglich bestehende Literatur hier des Näheren zu besprechen, liegen ja gerade für diese Frage so ganz ausgezeichnete Sammelreferate aus letzter Zeit in großer Menge vor (*Jadassohn*, *Lewandowsky*, *Bloch*). Im wesentlichen sind es zwei Richtungen, die sich gegenüberstehen. Die einen, die an der tuberkulösen Ätiologie der

Erkrankung festhalten, die anderen, welche eine derartige Beziehung zumindest in der Relation von Ursache und Wirkung ablehnen.

Wir wollen auf die einzelnen, immer wieder ins Treffen geführten Argumente, wie den direkten Nachweis von Tuberkelbacillen in Schnitten, Tierversuche usw., hier nicht näher eingehen.

Zweifellos wird eine große Gruppe von den Hauterscheinungen, die wir heute noch als Lupus erythematosus zu bezeichnen gewohnt sind, tuberkulöser Natur sein, andrerseits glaube ich, daß ein Großteil jener Fälle, die wir wohl heute noch unter der gleichen Diagnose führen, nach keiner Richtung hin aus der Tuberkuloseätiologie ihre Erklärung finden können. Schließlich möchten wir die Fälle von akutem, stürmisch verlaufendem Lupus erythematosus zu einer eigenen Krankheitsgruppe zusammengefaßt wissen und von den chronischen Fällen des Lupus erythematosus discoides loslösen. Bei genauer Durchsicht der Fälle von akutem Lupus erythematosus wird der Eindruck immer gefestigter, daß es sich doch um eine Toxikose handeln dürfte, deren letzte Ursache, wenn auch nicht bekannt, aller Wahrscheinlichkeit nach in einem Infekt zu suchen sein wird. Die Fälle tragen septischen Charakter. Wir möchten im Lupus erythematosus eine Reaktionserscheinung an der Haut erblicken, für welche vielleicht verschiedenste Momente ursächlich in Frage kommen dürften.

Klinisch war für den Lupus erythematosus die strenge Lokalisation der Herde an den peripheren Stellen des Körpers, welche äußeren Schädlichkeiten besonders ausgesetzt sind, am auffälligsten und für das Krankheitsbild charakteristisch. Da diese Lokalisation die nämliche ist, wie sie den Lichtdermatosen entspricht, so war es klar, daß eine Reihe von Autoren für die Entstehung des Lupus erythematosus dem Licht eine größere Bedeutung zusprechen will. Um so auffallender muß es sein, daß gerade diesen Arbeiten relativ eine so geringe Beachtung beigemessen worden ist. Für unsere Auffassung werden gerade diese Arbeiten weitgehendes Interesse beanspruchen.

1. Lupus erythematosus als Belichtungsdermatose (Arbeit von *Gross* und *Volk*). *Hutchinson*, *Warde*, *Jarkson*, *Möller* sahen den Lupus erythematosus als eine Lichtdermatose an, wofür den Autoren die Lokalisation an den dem Licht ausgesetzten Hautpartien zu sprechen schien. Als schädigendes Moment beschuldigten sie die Sonnenwirkung.

Sequairer und *Balean* beobachteten eine Ausbreitung von disseminierten Herden nach *Finsen*scher Bestrahlung; *Schiff* und *Freund* nach Radiotherapie. Bei Durchsicht der Literatur finden sich auch vereinzelte Angaben von Verschlimmerung des Hautleidens und Ausbreitung der Herde nach Röntgenbestrahlung. Eine

mir für diese Richtung von prinzipieller Bedeutung zu sein scheinende Arbeit stammt von *Gross* und *Volk*.

Gross und *Volk* war es aufgefallen, daß die Lokalisation, wie sie den Lupus erythematosus charakterisiert, mit der den Lichtdermatosen typischen Lokalisation übereinstimmt. Auf Grund einer Arbeitshypothese supponierten beide Autoren die Anwesenheit toxischer Substanzen in der Haut. Dieselben sollten die Haut für Belichtung, namentlich für Einwirkung ultravioletter Strahlen sensibilisieren, und zwar nahmen sie speziell Bakterientoxine oder lebende Bakterien an. Sie wählten den Meerschweinchenversuch und verleibten einem Tiere tote und lebende Bakterien ein und bestrahlten mit Quarzlampe. Jedem Versuchstier wurde ein Kontrolltier parallel gesetzt. Als positive Reaktion der vorbehandelten Tiere wurden starke Entzündung, Schmerzhaftigkeit der derb infiltrierten Hautpartie und Nekrose gewertet. Als eine für den Versuch entsprechende Lichtdosis wurde die Reaktion bei Normaltieren herangezogen, so zwar, daß das Normaltier auf die verabfolgte Lichtdosis nur mit einer leichten Rötung oder ödematösen Schwellung, die unter oberflächlicher Schuppung rasch abklingt, ansprechen durfte.

Die Versuche gliederten sich:

1. In die Verabfolgung löslicher Toxine. Zu diesem Zwecke wurde Diphtherietoxin verwendet; es wurde eine subletale Dosis Diphtherietoxin injiziert, vier Tage später 0·001 desselben Toxins intracutan dem Tier einverleibt. Es zeigte sich zwischen dem Normaltier und dem Toxintier kein wesentlicher Unterschied.

2. An einer Hautstelle wurde dem Tier ein- oder mehrmals Alttuberkulin injiziert; ein bis zwei Tage später wurde an derselben Stelle bestrahlt. Zwischen Versuchs- und Kontrolltier ergaben sich keine Unterschiede.

3. Abgetötete Kulturemulsionen (Proteus, Pyocyaneus) wurden intracutan injiziert. Die betreffenden Stellen sofort oder zwei bis drei Tage später belichtet. Die Versuche ergaben bis auf einen Fall von *Coli*, der für Licht besondere Empfindlichkeit setzte, negative Befunde.

4. Es wurden Tuberkelbacillen intracutan injiziert und die Stellen ein- bis mehrmals bestrahlt. Die deutlichste Reaktion zeigte eine Bestrahlung 47 Tage nach der Injektion bei fünf Minuten Bestrahlungsdauer. Starke Reaktion wiesen auch die Tiere auf nach einmaliger Injektion und dreitägiger, hintereinander folgender Bestrahlung an derselben Stelle. Schließlich wurden die Meerschweinchen an mehreren Stellen injiziert und diese Tiere zeigten auch an den nichtvorbehandelten Stellen für Belichtung starke Reaktion.

5. Sowohl subcutan oder intraperitoneal injizierte, als auch an Tuberkulose erkrankte Tiere, die auf intracutane Tuberkulin-

injektion positiv reagierten, zeigten eine auffallende Überempfindlichkeit für Licht.

Um nun dem Einwand zu begegnen, es könne sich bei diesen Versuchen um eine Fremdkörperwirkung handeln, wählten *Gross* und *Volk* Bolus alba und rubra und Tusche zur gleichen Versuchsanordnung; sämtliche Versuche fielen negativ aus. *Gross* und *Volk* leiteten aus ihren Untersuchungen, welche zeigten, daß gewisse Lichtqualitäten auf einem durch Bakterienwirkung veränderten Hautterrain anders zu wirken imstande sind, als auf die gesunde Haut, den Schluß ab, für die Pathogenese gewisser Dermatosen, zu welchen auch der Lupus erythematosus zu zählen ist, eine neue ätiologische Grundlage gegeben zu haben. Man könnte in den verschiedenen Toxinen, Eiweißzerfallsprodukten, den für das Licht sensibilisierenden Faktor erblicken.

Beobachtung eines klinischen Falles von Lupus erythematosus und Diskussion desselben. Frau *A. R.*, 46 Jahre, gibt an, bis auf rheumatoide Attacken stets gesund gewesen zu sein. Vor zehn Jahren im Anschluß an einen intensiven Gletscherbrand in St. Moritz stellten sich jene krankhaften Hauterscheinungen ein, die seit dieser Zeit regelmäßig rezidivierten, und zwar immer mit Eintreten der warmen Jahreszeit. Ich wurde am 4. X. 1920 konsultiert. Es handelte sich um einen klinisch einwandfreien Lupus erythematodes, der im Laufe so vieler Jahre von den namhaftesten Vertretern unseres Faches als solcher diagnostiziert und behandelt wurde. Aus der Anamnese sei ein Datum als besonders bemerkenswert herausgehoben: Bis zur Zeit des Gletscherbrandes litt Patientin an starken Sommersprossen, die mit Einsetzen der entzündlichen, durch den Gletscherbrand veranlaßten Veränderungen an der Haut verschwanden und seither nie mehr wiederkehrten.

Patientin ist rothaarig, ihre Haut auffallend weiß und pigmentarm. Es besteht Rosacea der Nase und der Wangen. Daneben finden sich zahlreiche, scharf begrenzte Herde am Kopf, an der Stirn, namentlich an der Stirnhaargrenze, an den Supraciliarbögen, am Kinn, an der Wange, am Nasenrücken, beiderseits hinter den Ohren, am Gehöreingang und am Ohrläppchen. Ein Herd an der rechten Oberlippe, der sich in die Wangenschleimhaut fortsetzte. Größere Herde über dem Sternum zwischen den Schultern, an Ober- und Unterarmen und namentlich an den Händen, und zwar vorwiegend um die Gelenke, an den dorsalen Seiten der Finger lokalisiert. Im Bereiche der Schulter liegen die Herde zerstreut, so weit als eben der gewöhnliche Halsausschnitt reicht.

Die Herde selbst sind erythematös, teils stark infiltriert, teilweise in hohem Grade squamös, so daß die über den Ellbogengelenken lokalisierten psoriasiformen Charakter haben.

Es handelt sich um einen klinisch sicheren Fall von Lupus erythematosus des Kopfes, Gesichtes, Stammes mit Beteiligung der Schleimhäute.

Aus äußeren Gründen konnte eine histologische Untersuchung leider nicht durchgeführt werden, was aber für die Diagnosestellung ohne Belang ist, da ja der Lupus erythematosus in seinem histologischen Bilde nicht charakteristische Veränderungen zeigt, die seine Diagnose aus der Histologie allein ermöglichen würden. Ergibt ja auch der Lupus erythematosus der Schleimhaut im histologischen Bilde keine Besonderheiten im Sinne eines spezifischen Befundes.

Die interne Untersuchung zeigte bis auf eine linksseitige Apicitis einen normalen Befund (Hofrat *Ortner*). Wassermannreaktion negativ. Harnuntersuchung ohne Besonderheit. Morphologische Blutuntersuchung: Erythrocyten 5·170.000, Leukocyten 6200, polymorphkernige Eosinophile 1·5, Basophile 0, Neutrophile 54·0, Mononucleäre und Übergangsformen 6·0, Lymphocyten 38·5, keine Anioscytose, keine Polychromasie. Es besteht eine relative Lymphocytose leichten Grades.

Ich stand einem typischen Falle von Lupus erythematosus gegenüber, der seit zehn Jahren persistiert. Für sein Einsetzen waren zwei Momente zugleich auffallend: Das Auftreten des Krankheitsbildes infolge eines intensiven Gletscherbrandes und das Ausbleiben der bis dahin bestehenden Epheliden.

Es war nun klar, daß in Hinblick auf diese erhobenen anamnesischen Daten, weiter unter Berücksichtigung des Umstandes, daß die Hauterscheinungen während der Frühjahr- und Sommermonate rezidivierten, die Ursache für das Einsetzen des Leidens aktinischen Einflüssen zugeschrieben werden mußte.

Wir kennen bei anderen, als Lichtdermatosen geführten Hauterkrankungen deren strenge Lokalisation an die peripheren, der Bestrahlung zugänglichen Stellen, wie z. B. die *Hutchinson*sche Sommerprurigo oder die vielen, mit Eintreten der helleren Jahreszeit einsetzenden, chronischen Ekzeme, die in ihrem Aussehen an seborrhoische Ekzeme erinnern, dadurch sich aber scharf charakterisieren, daß sie im Gesicht und am Hals lokalisiert sind und bei Lichtabschluß prompt heilen.

Somit war es nahegelegen, auch für diesen Fall dem Licht pathogenetische Bedeutung beizumessen. War diese Vermutung richtig, so erschien es mir als besonders interessant, das Verhalten der Patientin der Lichttherapie gegenüber, wie sie bei der Behandlung der Lupus erythematosus reichlich geübt wird, zu untersuchen.

Höhensonnenbestrahlung als experimenteller Beweis. Ich bestrahlte die Rückenseite der Patientin durch sechs Minuten mit der Höhensonne. Als am nächsten Tage Patientin kam, zeigte der Rücken eine Aussaat disseminierter, typischer, für Lupus erythematosus charakteristischer Herde. Diese Reaktion war für mich von eminentem Interesse, da ein Experimentalversuch nicht einwandfreier und geradezu klassischer hätte ausfallen können. Die Idealforderung, diese frischen Herde nun einer histologischen Untersuchung zu unterziehen, verweigerte Patientin aus begreiflichen Gründen, aus Furcht vor der Excision.

Der nächste Schritt war nun, jene Faktoren zu suchen, denen lichtkatalysatorische Bedeutung hätte beikommen können. Vor allem mußte an das Hämatoporphyrin und an die Gruppe der Porphyrinogene im Sinne *H. Fischer*s gedacht werden. Doch die daraufhin angestellten drei Harnuntersuchungen und Stuhluntersuchungen blieben negativ (Dr. *Neuhaus* und Dr. *Schneck*). Es blieb mir nichts übrig, als in dieser Richtung weiter zu suchen.

Fassen wir die für uns in Frage kommenden Ergebnisse der lichtbiologischen Forschung zusammen, so haben wir herauszuheben, daß sowohl Metalle als auch endogen bedingte Stoffwechselprodukte, weiters exogen durch die Nahrung vermittelte Substanzen und schließlich alle fluorescierenden Stoffe mehr minder starke Lichtkatalysatoren darstellen. Das mit dem Licht in Reaktion tretende Substrat ist im Eiweißkörper gegeben, indem sich die Proteine als photosensibel erweisen ließen. Die Reaktionen selbst stellen irreversible Zustangsänderungen dar. Wir wollten nun mit Hilfe der blutchemischen Analyse versuchen, nachzusehen, ob in unserem Falle Abnormitäten im Stoffwechsel bestehen, welche uns vielleicht für das Vorhandensein lichtkatalytischer Substanzen Anhaltspunkte geben könnten.

Chemische Blutanalyse unseres Falles. Blutkörperchenvolumen 44·6 (44·1), Reststickstoff im Gesamtblut 29·64 (29·14), Zucker im Gesamtblut 92·4 (92·10), Harnsäure 8·94 (8·70), Chloride 0·362 (0·362), Cholesterin 0·1562 (0·1500), Kalk 24·29 (24·14); alle Werte beziehen sich auf das Gesamtblut. Während also die Zahl für das Blutkörperchenvolumen, den Reststickstoff und das Kochsalz normal ist, finden wir den Kalkgehalt leicht erhöht und das Cholesterin auf das Doppelte der Norm erhöht und eine bedeutende Erhöhung der Harnsäure. Sie beträgt mehr als das Doppelte des Normalen, ja sie ist fast auf das Dreifache der Norm erhöht.

Die bestehende hochgradige Urikämie veranlaßte uns, die Patientin einem Stoffwechselversuch zu unterziehen, der sich auf die Ausscheidungsverhältnisse der Harnsäure bei purinfreier und bei purinbelasteter Diät zu beziehen hat.

Nachdem Patientin drei Tage auf purinfreier Kost belassen wurde, ergab die Harnuntersuchung in 620 cm^3 ihres Harns an Stickstoff 0·88%, d. i. absolut 5·28; die Harnsäure betrug 0·0361% d. i. 0·224. Der Befund zeigte eine stark herabgesetzte endogene Harnsäureausscheidung, da der normale Wert für Harnsäure pro die 0·5 *g* beträgt. Hierauf wurde Patientin auf Purinbelastungskost gesetzt, indem sie drei Tage hintereinander täglich 50 *g* Bries und 300 *g* Leber erhielt. Nach dem ersten Tag ergab die Analyse in 740 cm^3 Harn 1·2%, d. i. absolut 8·88 Stickstoff und 0·11%, d. i. absolut 0·814 Harnsäure. Die zweite Untersuchung 8·84 absolut Harnstoff und 0·816 absolut Harnsäure in 680 cm^3. Am fünften Tage nach dem letzten Belastungsversuch waren die Werte für 680 cm^3 Harn an absolutem Stickstoff 8·09 und an Harnsäure 1·278.

Diskussion des erhobenen Stoffwechselbefundes. Überblicken wir die Stoffwechselanalyse dieses Falles, so zeigte sich auf Grund der chemischen Blutuntersuchung ein hoher Grad von Urikämie bei abnorm niedrigen endogenen Harnsäurewerten; beide Momente, nämlich erhöhter Harnsäurespiegel im Blute, niedrige endogene Werte, sprechen für das Bestehen einer Gicht. Im gleichen Sinne waren auch die exogenen Ausscheidungsverhältnisse zu deuten. Von vornherein können bei niedrigen endogenen Werten zwei Möglichkeiten bestehen: Entweder der Harnsäurespiegel im Blut ist niedrig, dann handelt es sich um einen verlangsamten Purinstoffwechsel; oder der Harnsäurespiegel im Blut ist hoch, dann handelt es sich um eine Retention. Für die Retention wieder werden all jene Vorstellungen, wie wir sie im allgemeinen Teil über den Purinstoffwechsel auseinandergesetzt haben, nämlich die histeogenen und renalen Momente in Frage kommen. Demnach wird unsere nächste Frage dahin gehen, ob wir es im vorliegenden Falle mit einer renalen oder histeogen bedingten Retention zu tun haben? Da für eine Störung der Nieren weder im Sinne einer anatomischen Schädigung des Parenchyms, noch aber einer funktionellen Störung ein Anhaltspunkt gegeben war, so wäre für die hier vorliegende Retention lediglich mehr Beachtung dem histeogenen Moment zu schenken. Um diese Frage zu entscheiden, waren die Verhältnisse der exogenen Harnsäureausscheidung maßgebend, da wir wissen, daß die exogene Harnsäureausscheidung bei Gicht verzögert und verschleppt ist. Nun aber ergaben die Versuche bei Purinbelastung, wie aus umstehender Tabelle klar ersichtlich ist, prompte, ja besonders rasche Ausscheidungsverhältnisse.

Wir haben nun also einen Fall vor uns mit ausgesprochener Störung im Harnsäurestoffwechsel, und zwar im Sinne einer Retention. Daher war der Gedanke nicht fern gelegen, vielleicht in

dem pathologischen Stoffwechsel ein integrierendes Moment in der Pathogenese des Lupus erythematodes zu erblicken; und es war weiter die Vermutung naheliegend, ähnlich wie dies bereits für Harnstoff, Milchsäure und Zucker erwiesen, in unserem Falle die im Gewebe aufgespeicherte Harnsäure als einen Photosensibilisator anzusprechen.

Die abnormen Verhältnisse des Harnsäurestoffwechsels setzen im Gewebe Zustandsänderungen der Eiweißkörper, an denen wir nicht achtlos werden vorübergehen können. Gewebsveränderungen, die für alle uns interessierenden Fragen Bedeutung erlangen, aber bis heute in der Dermatologie keinerlei Beachtung gefunden haben.

Fast alle pathologischen Prozesse gehen mit Änderungen in der Zustandsform der Zellkolloide einher. Teils sind es Veränderungen kolloidaler Natur, wie Aufquellung der Protoplasmakolloide oder der Zellmembran, teils Störungen geloider Art, wie die Umbildung von Protoplasmabestandteilen im Sinne der Ausfällung, wie die abnorme Dichtung und Durchlässigkeitsabnahme von biologischen Membranen oder wie die pathologische Eindickung der entstehenden Se- und Exkrete. Bedenken wir, daß das Gewebe im Prinzip nichts anderes darstellt als Zellkomplexe, deren Substrat als chemisches Prinzip im Eiweiß repräsentiert wird, so müssen wir für all die Zustandsänderungen, die im Gewebe vor sich gehen, dieselben Gesetze annehmen, wie wir sie aus der Kolloidchemie her als für die Eiweißkörper charakteristisch erkannt haben.

Die Proteine zeigen auf die geringsten Schwankungen im Elektrolytgleichgewicht, ebenso wie auf die leisesten Verschiebungen in Säure- und Alkalitätsverhältnissen prompten Ausschlag. Es werden daher die Wasserstoffionenkonzentrationen, also die Säureverhältnisse für ein Gewebe nicht belanglos bleiben, vielmehr ist es klar, daß all diese Veränderungen Zustandsänderungen im Gewebe werden setzen müssen. Im wesentlichen wird Säuerung Quellung des Gewebes bedingen. Die Quellung des Gewebes wird immer eine Zustandsänderung des ihm zugrundeliegenden Eiweißkörpers zur Voraussetzung haben. Unter diesem Gesichtswinkel betrachtet, wird wohl manches, was wir in der Pathologie und Klinik der Gicht und der uratischen Diathese zu beobachten gewohnt sind, einem tieferen Verständnis zugänglich, da sich uns der Prozeß als eine Reaktionsgleichung darstellt zwischen Protein und Salzion und Protein und Wasserstoff- bzw. Hydroxylion.

Die für den Lupus erythematodes charakteristischen Hautveränderungen sind vor allem das Erythem, ferner exsudative Prozesse (Infiltration) und die Hyperkeratose bzw. die Abschilferung, die Schuppung.

Wir treffen die Schuppung bei all jenen Prozessen, die mit einem Ödem einhergehen und werden sie physiko-chemisch als

Zeichen einer Entquellung im Gewebe deuten, während die Infiltration als Ausdruck von Quellung, die Exsudation als Stadium der Entquellung imponieren werden. Diese im Gewebe bedingte Zustandsänderung setzt dasselbe in einen abnormen Erregungszustand und wird daher die Reaktion auf die verschiedensten Reize abnorm gestalten, welcher Art der Reiz auch sein mag, gleichgültig ob er nun mechanischer, chemischer oder thermischer Natur ist.

Als einen der mächtigsten, biologisch wirkenden Reize haben wir das Licht kennen gelernt. So wie das Licht für die vitalsten Interessen der Zellen notwendig ist, indem es die ana- und katabolischen Prozesse beherrscht und über diesen Weg hinweg zu einer der mächtigsten Heilfaktoren werden kann, so kommt ihm auf der anderen Seite infolge seiner starken Reizwirkung hohe pathogene Bedeutung zu. Die Wirkung des Lichtes in dem einen oder anderen Sinne wird einmal abhängig von Intensität und Strahlenqualität, das andere Mal vom dispositionellen Verhalten des reagierenden Mediums. Für letzteres haben wir bereits mehrere Determinanten kennen gelernt. Wir haben gehört, daß das Pigment einen Lichtschutz darstellt und daß sich pigmentierte von pigmentarmen Menschen vor allem in ihrem Verhalten gegenüber Licht und erst in zweiter Linie in ihrem Verhalten anderen Reizen gegenüber voneinander unterscheiden. Daß der Pigmentgehalt seinerseits wiederum eine Funktion heute noch nicht sichergestellter Stoffwechsel- bzw. Fermentvorgänge darstellt, ist eine Sache für sich und muß — so interessant es auch wäre — außer Diskussion gelassen werden, da es uns von dem uns hier gesteckten Thema zu weit abbringen würde; es wird Gegenstand einer eigenen Untersuchung sein.

Weiter haben uns die Tatsachen aus der Lichtbiologie und -pathologie gelehrt, die Aufmerksamkeit jenen Faktoren zuzuwenden, welche den Organismus für Licht sensibilisieren, den sogenannten Lichtkatalysatoren; diese trennen sich wieder in endogene und exogene Faktoren.

Wenn wir nun in unserem Falle abnorme intermediäre Stoffwechselverhältnisse aufzeigen konnten, da das Gewebe in hohem Grade mit Harnsäure übersättigt ist, so war der Gedanke nur zu nahegelegen, diesen von der Norm abweichenden Gewebszustand als ein besonders lichtempfindliches Terrain anzusprechen. Hat *Schanz* seinerzeit den Zuckerstar als eine Lichtsensibilisationserkrankung erweisen können und ist es weiter eine dem Ophthalmologen geläufige Tatsache, daß sich der Star beim Diabetes abnorm rasch entwickelt, so wird es begreiflich sein, wenn ich auch für unseren Fall ähnliche Verhältnisse supponierte, wenngleich

ich mir bewußt bin, vielleicht nichts anderes als lediglich eine Arbeitshypothese in Händen zu haben.

Waren unsere Vorstellungen richtig, so war die sich daraus ergebende Therapie vorgezeichnet und mußte ein Beweis aufs Exempel sein. Die allgemeine Therapie hatte sich gegen die bestehende Harnsäureretention zu richten, die lokale Therapie mußte der Haut die Lichtreize fernhalten. Die letztere Forderung konnte durch Applikation von Aesculinpräparaten erfüllt werden. Die interne Therapie umfaßte eine kombinierte Karlsbader Mühlbrunn- und Atophantherapie, wobei wir das Novatophan K benutzten. Wir fügten dieser Therapie noch Natrium bicarbonat. in täglichen Gaben zu. Es mußte nun überraschen, daß sich unsere Patientin dieser Therapie gegenüber refraktär verhielt.

Wir standen einer neuen Schwierigkeit gegenüber, erblickten aber darin gleichzeitig ein Moment, das für uns erhöhtes wissenschaftliches, nach einer neuen Richtung abgelenktes Interesse hervorrufen mußte.

In Erinnerung der grundlegenden *Eppinger*schen Festlegungen über die Pathogenese des menschlichen Ödems wurden wir dazu gedrängt, auch in unserem Falle an die Heranziehung der Schilddrüsentherapie zu denken, um so mehr, als auch klinische Momente nach dieser Richtung hinwiesen. Vor allem war die abnorme Trockenheit der Haut und ihre Unmöglichkeit, auf höhere Dosen von Aspirin zu schwitzen, auffallend und endlich mußte die minder entwickelte Schilddrüse selbst Anhaltspunkte für das Bestehen einer Dysfunktion derselben geben. Schließlich war die Vorstellung, die Thyreoidea gleichsam als therapeutisches Vehikel anzusprechen, eine geläufige.

Wagner-Jauregg hatte seinerzeit mit gutem Erfolg die Jodtherapie bei der Lues durch Schilddrüsenverabreichung zu verstärken versucht.

Nun fügte ich der Atophantherapie Schilddrüsenmedikation bei und konnte einen eklatanten Erfolg beobachten. Der Harn zeigte dichte Schichten ziegelroter, ausgefallener Salze. Nachdem die Patientin Schilddrüsenmedikation durch acht Wochen in Kombination mit Atophan durchgemacht hatte, konnte ein Abheilen sämtlicher Lupus erythematodes-Herde beobachtet werden. Lokal verwendete Patientin nachts Aesculin in Salbenform, tagsüber Aesculin als Puder.

Stoffwechselversuch nach durchgeführter Atophan- und Schilddrüsentherapie. Chemische Blutuntersuchung: Blutkörperchenvolumen 45·0, Wasser im Serum 90·64, Reststickstoff im Serum 15·79, Zucker im Gesamtblut 100·39, Harnsäure im Gesamtblut 6·24 (6·57). Chloride 0·372, Cholesterin 0·1274, Kalk 45·69, Calciumionen 3·27. Zusammenfassend, finden

wir Blutkörperchenvolumen, Zucker, Harnsäure, Chloride, Calcium und Calciumionen sowie Cholesterin vermehrt. Mit diesem Blutbefund gleichzeitig war im Harn 0·2 Harnsäure. Patientin wurde nun auf purinfreie Diät gesetzt, wobei im Harn täglich die Harnsäure festgestellt wurde. Befund vom 5. V.: 0·34, 6. V.: 0·296, 7. V.: 0·296, 8. V.: 0·46. Dieser Versuch lehrt uns, daß die endogenen Werte abnorm tief sind, entsprechend dem ersten Stoffwechselversuch, nur noch etwas niedriger gelegen, konform den niedrigeren Harnsäurewerten im Blut. Dagegen findet sich im zweiten Versuch eine deutliche Verminderung der exogenen Ausscheidung. Diese Verminderung bei erhöhtem Harnsäuregehalt im Blut, also bei bestehender Retention, kann zwei Ursachen haben: Entweder in einer gestörten Nierenfunktion, wofür aber weder die Klinik noch die Stoffwechselanalyse einen Anhaltspunkt gab, oder aber die Harnsäure wurde durch die Atophanmedikation aus dem Gewebe geschleudert, wodurch das Gewebe wieder neue Möglichkeit zur Harnsäureretention erlangte. Wir haben aus diesem Versuch folgendes gelernt: Das Gewebe hat die Tendenz Harnsäure zu retinieren.

Während im ersten Versuch die exogene Harnsäure prompt ausgeschieden wurde, zeigt der zweite Versuch eine Verschleppung derselben. Aus diesem Stoffwechselversuch läßt sich vor allem die Wirkung der Atophantherapie abstrahieren. Sie bewirkte eine Ausscheidung der Harnsäure aus dem Gewebe und bedingte eine Erniedrigung des Harnsäurespiegels im Blut und dementsprechend niedrigere endogene Werte. Beide Stoffwechselversuche haben gemeinsam die niedrigen endogenen Werte bei erhöhter Harnsäureretention im Blut. Während vor der Atophantherapie prompte Ausscheidung der exogen zugeführten Harnsäure stattgefunden hat, war dieselbe nach der Atophantherapie vermindert.

Die blutchemische Analyse ergab uns aber noch einen weiteren sehr interessanten Befund: Derselbe bezieht sich auf den abnorm hohen Kalkgehalt.

Diskussion des Kalkbefundes. Zeigte uns schon der erste Stoffwechselversuch die Kalkwerte etwas höher als es der Norm entspricht, so ergibt die zweite Untersuchung bedeutende Erhöhung derselben. Die Erhöhung im zweiten Fall läßt sich in keiner Weise für die Pathogenese der vorliegenden Erkrankung verwerten, da Alkalidarreichung, wie Versuche von *Dubois* und *Stilte* erwiesen, zu Kalkretention im Blut führt. Patientin erhielt vor dem zweiten Stoffwechselversuch längere Zeit hindurch neben Atophan Natrium bicarbonicum.

Da bereits der erste Stoffwechselversuch abnorm hoch gelegene Kalkwerte ergab, so dürfen wir an diesem Befund nicht

achtlos vorbeigehen, sondern werden ihn vielmehr nach einer anderen Richtung einer Deutung zuführen müssen. *Toyonaja* stellt einen Parallelismus zwischen dem Gehalt an Kalk und dem Gehalt an Zellkernen fest und die *O. Löw*sche Regel besagt, daß Organe, welche an Zellkernen reicher sind, auch kalkhaltiger sind als andere Organe. Wenn wir weiters bedenken, daß *Horbaczewski* und seine Anhänger die Harnsäurebildung mit einer Vermehrung der Leukocyten in eine causale Relation bringen, so könnten die in diesem Fall bestehenden erhöhten Kalkwerte tatsächlich mit der bestehenden Harnsäurevermehrung im Zusammenhang stehen. Der Kalkbefund scheint mir aber noch nach einer weiteren Richtung hin bemerkenswert zu sein.

Die experimentellen Untersuchungen von *Starkenstein* haben eine Beziehung zwischen Kalk und Harnsäurestoffwechsel ergeben. Nach *Starkenstein* kommt dem Atophan ebenso wie dem Kalk entzündungshemmende Wirkung zu, nur soll der Angriffspunkt des Atophans im Gewebe zu liegen kommen und die der Entzündung zugrundeliegenden biologischen Ursachen direkt angreifen. Hätte das Atophan in unserem Falle v o r Zuhilfenahme der Schilddrüsenmedikation therapeutisch gewirkt, so wäre es immerhin möglich gewesen, diese Beeinflussung auf seine entzündungshemmende Komponente zu beziehen. Stellt doch der Lupus erythematodes seinem Wesen nach ein entzündliches Krankheitsbild vor. Doch meinen wir für unseren Fall dem Atophan einen gegen die Harnsäure spezifisch gerichteten Einfluß zusprechen zu dürfen, obwohl wir uns bewußt sind, daß diese beiden Angriffspunkte voneinander nicht scharf zu trennen sein werden, da sich überall dort, wo wir abnormen Harnsäureverhältnissen begegnen, gleichzeitig auch abnorm entzündliche Prozesse abspielen. Ist doch für die Entzündung die Leukocytose charakteristisch und nach der Ansicht mancher Autoren geht jede Leukocytose mit einer Vermehrung der Harnsäure einher. Wenn dies aber der Fall ist, so würden die Befunde in direktem Widerspruch zu stehen kommen mit den dem Kalk prinzipiell zugeschriebenen pharmako-dynamischen Wirkungen. Denn geht der Vermehrung der Zellkerne tatsächlich eine Vermehrung des Kalkgehaltes parallel, so müßte die die Entzündung charakterisierende Leukocytose in Parallele zu stehen kommen mit dem erhöhten Kalkgehalt und daher jeder Leukocytose eine entzündungshemmende Wirkung zufallen. Als charakteristisch für die Entzündung wäre demnach die Trias Harnsäure-Leukocytose-Kalkerhöhung anzusprechen.

Auf Grund meiner blutchemischen Untersuchungen glaube ich, daß dem Kalk wohl eine Wirkung auf das Gewebe zufallen dürfte, aber im Sinne einer kolloidchemischen Beeinflussung desselben. Vermehrter Kalkgehalt führt zu erhöhter Quellung im Gewebe,

d. h. er wirkt gegen die Exsudation. Exsudation und Entzündung aber dürfen nicht schlechtweg miteinander identifiziert werden.

Noch eine zweite Möglichkeit käme zur Diskussion. Dem Kalk kommt eine spezifische Wirkung auf das vegetative Nervensystem zu, und zwar in dem Sinne, als Calciummangel zu abnormen Erregungszuständen führt. Wir wissen ferner, daß das Calciumion für jede Zelle ein lebensnotwendiger Faktor ist. Es wäre also die Vorstellung möglich, daß all jene mit einer Entzündung einhergehenden Prozesse, aus einer erhöhten Reizbarkeit bzw. aus dem erhöhten Erregungszustand des für die entzündlichen Prozesse maßgebenden vegetativen Nervensystems zu erklären wären. Sowohl therapeutische als auch experimentelle Untersuchungen, welche uns berechtigten im Kalk ein entzündungshemmendes Agens anzunehmen, wären dahin zu deuten, daß der Entzündungsprozeß durch die nervendämpfende Wirkung des Calciumions via Ruhigstellung der Vasomotoren günstig beeinflußt werde. Vielleicht ist die Gefäßdurchlässigkeit nur als eine Funktion des Tonus im vegetativen System anzusprechen.

In gleichem Sinne scheinen auch die Arbeiten *E. P. Picks* zu sprechen, der zeigen konnte, daß dem Calcium neben seiner vagalen doch auch eine sympathikogene Wirkung zukommt.

Wir sehen also, wie verwickelt all diese Prozesse sind und wie auch die scheinbar einfachsten Fragen immer komplexere Gestalt anzunehmen beginnen, sofern man tieferen Einblick in deren Zusammenhänge zu gewinnen vermeint.

An dieser Stelle werden wir an die *Abel*sche Hypothese erinnert, nach welcher der Tonus im vegetativen Nervensystem eine Funktion der Harnsäure vorstellt. Nach *Abel* soll die Harnsäure direkten Einfluß nehmen auf die Tonusverhältnisse im sympathischen Nervensystem. Hier scheint mir nun ein Zusammenhang zu bestehen, wenn auch die Ausgangspunkte auf die verschiedensten Seiten zu liegen kommen. Auf der einen Seite: vermehrte bzw. verminderte Harnsäure, andrerseits die Funktion des vegetativen Nervensystems bzw. der Tonus desselben eine Funktion der Harnsäure; ferner auf Grund experimenteller Feststellungen: durch Harnsäureinjektionen zu setzende, histologisch nachweisbare entzündliche Veränderungen im Gewebe, welche ihrem Wesen nach den Tophi entsprechen — demnach: in der Harnsäure die unmittelbare Ursache für entzündliche Veränderungen. Schließlich nach den Vorstellungen *Horbaczewkis* die Harnsäure aus dem Nucleinstoffwechsel abzuleiten und dieser Vorstellung parallel das Bestehen der den Entzündungsprozeß charakterisierenden Leukocytose. Auf der anderen Seite stehen die Wirkung des Calciumions einmal als entzündungshemmender Faktor und im Sinne der Arbeiten von *Herbert Elias* u. a. seine Beziehung zur Erregbarkeit im vegetativen System.

Das eine Mal wirkt die vermehrte Harnsäure infolge der mit derselben zusammenhängenden Calciumvermehrung entzündungshemmend und der Calciummangel entzündungsunterstützend; ferner die Auffassung *Starkensteins*, nach welcher dem Calcium die gleiche entzündungshemmende Wirkung wie dem Atophan zufällt, wobei nach *Starkenstein* das Atophan nur biologisch tiefer angreifen soll. Und wenn wir uns den Zusammenhang in dieser Weise vorstellen wollen, so würde das Atophan in der Tat die biologisch tiefer gelegene Wurzel treffen, indem es die Harnsäure wegschafft. Und nun für beide, sowohl für das Calcium als für das Atophan die gleiche Endwirkung, nämlich: eine Dämpfung des vegetativen Tonus.

Somit käme dem Kalkbefund in unserem Versuche eine noch größere Bedeutung zu und dürfte für die Deutung des Krankheitsbildes von nicht unwesentlichem Einfluß sein. Der erhöhte Calciumgehalt, welchen wir nach Atophan und Kalk nachweisen konnten, könnte vielleicht seine Ursache in der Atophanwirkung selbst haben. Indem das Atophan das Nervensystem im Sinne der Ruhigstellung beeinflußt, so würde dieser Beeinflussung direkt eine Erhöhung des Calciumionenspiegels parallel gehen. So wissen wir, daß allen entzündlichen Prozessen zu der von uns oben genannten Trias: Harnsäure, Leukocytose, Vermehrung des Calciumgehaltes, auch ein erhöhter Funktionszustand im vegetativen System entspricht.

Über die bestehende Hyperglykämie und Hypercholesterinämie kann ich mir augenblicklich noch kein Urteil bilden. Daß dem erhöhten Zuckergehalt Bedeutung im Sinne eines Lichtkatalysators zukommt, wurde bereits ausführlich erwähnt, wurde durch das Experiment erwiesen und soll eigens hier im Zusammenhang betont werden. Auch darf bei unserer Betrachtung an der Tatsache festgehalten werden, daß die Hyperglykämie ein Maß für den bestehenden Vagotonus abgibt. Im gleichen Sinne wäre auch die Hypercholesterinämie zu verwerten. Da unsere Patientin einen erhöhten Tonus im vegetativen System besitzt, so würde die Hyperglykämie und Hypercholesterinämie den Parasympathicus, der Calciumgehalt den Sympathicus regulieren.

Durch die erhöhten Tonusverhältnisse im vegetativen Nervensystem ist aber ein erhöhter Erregungszustand der Vasomotoren gesetzt, welcher wieder auf Reize leichter mit entzündlichen Veränderungen reagieren lassen wird, und demnach im Sinne eines dispositionellen Faktors anzusprechen sein wird.

Zusammenfassung.

Überblicken wir den hier mitgeteilten Fall, so handelt es sich um einen typischen Lupus erythematodes. Sein Auftreten im Anschluß an einen Gletscherbrand legte den Gedanken nahe,

aktinische Einflüsse für sein Einsetzen im Sinne jener Autoren, die den Lupus erythematodes als Lichtdermatose qualifizieren, anzusprechen. Für die Richtigkeit unserer Auffassung sehen wir in folgenden Momenten eine Stütze:

1. Vor allem das Einsetzen des ganzen Krankheitsbildes nach einem Gletscherbrand, wobei wir den Herd am Kinn charakteristisch für Gletscherbrand ansprechen möchten, da bei Sonnenbrand gewöhnlich Stirn, obere Gesichtspartie unter Freilassung der Kinnpartie befallen werden, während die Herde an der Kinnpartie aus der Reflektion der Lichtstrahlen vom Gletscher aus zu deuten sind.
2. Remission des Krankheitsbildes im Frühjahr und Sommer; Persistenz während zehn Jahren.
3. Akute Aussaat spezifischer Herde auf Höhensonnenbestrahlung und Abblassung bzw. stellenweise Rückbildung der frisch aufgetretenen Herde durch Abdeckung mit schwarzem Pflaster.
4. Die Lokalisation des ganzen Prozesses, analog wie sie allen anderen Lichtdermatosen eigen ist.

Für das Zustandekommen dieses Krankheitsbildes mußte vor allem das Vorhandensein von positiven Lichtsensibilisatoren supponiert werden.

Dieselben waren in abnormen Stoffwechselvorgängen zu suchen, zu welchem Zwecke der Fall blutchemisch anzugehen war.

Die Analyse ergab im wesentlichen das Bestehen einer Urikämie bedeutenden Grades, also eine Retention von Harnsäure. Die Stoffwechselanalyse vor und nach Atophantherapie ergab Anhaltspunkte für das Bestehen einer histeogenen Retention. Die Versuche zeigten niedrige endogene Harnsäurewerte; während im ersten Versuch die Ausscheidung der exogenen Harnsäure prompt erfolgte, war dieselbe am zweiten niedrig und verschleppt.

Nach den modernen Anschauungen über das Wesen der Gicht und namentlich nach den Experimentaluntersuchungen *Gudzents* entspricht einer jeden Harnsäureretention im Blute eine Retention im Gewebe infolge der bestehenden Uratohistaechie. Und zwar wird für dieselbe eine besondere Affinität im Gewebe zu harnsauren Salzen angenommen: das Gewebe, einem Schwammorgan vergleichbar, speichert die Harnsäure.

Daß dem Gewebe die Fähigkeit zukommt, auf dem Wege zwischen Blut und Niere Stoffe abzufangen und dieselben zu doponieren, wurde durch *Eppinger* für den Wasser- und Salzstoffwechsel, durch *Umber* und vor allem *Gudzent* für die Harnsäureverhältnisse, durch *v. Noorden* und *v. Monakow* für den Rest-

stickstoff, durch *Schanz* für Aceton und schließlich durch *Schwarz* und *Pulay* für den Milchzucker erwiesen.

Konnten wir auf Grund der durchgeführten Stoffwechselversuche für unseren Fall abnorme Verhältnisse im Purinstoffwechsel aufdecken, so blieb noch zu untersuchen, inwiefern dieselben befähigt sind, im Gewebe eine abnorme Reaktion auf Licht hervorzurufen.

Die aus der Lichtbiologie stammenden Tatsachen: Sensibilisierung mit fluorescierenden Substanzen, die Kenntnis von intermediären Stoffwechselprodukten, welche zu endogenen positiven Photokatalysatoren werden können (Harnstoff, Alkohol, Milchsäure, Aceton), schließlich die von *Schanz* nachgewiesenen Fakten, welche es ermöglichten, den beim Diabetes auftretenden Star als Resultat des Lichtes auf das durch Zucker besonders überempfindlich gewordene Eiweiß (Linse) anzusprechen, mußten uns den Gedanken nahelegen, ähnliche Verhältnisse und Zusammenhänge auch für die Harnsäure zu supponieren. Demnach messen wir der Harnsäure photokatalytische Wirkung bei.

Die Stoffwechseluntersuchungen unseres Falles ergaben Urikämie. Der nach durchgeführter Atophantherapie angestellte Stoffwechselversuch ergab für das Gewebe, eine erhöhte Bereitschaft Harnsäure zu speichern. Die im Gewebe deponierte Harnsäure führt zu einer Quellung desselben und macht dasselbe für Licht empfindlich. Die Ergebnisse der Kolloidchemie (*Höber*) zeigten, daß Quellung eines Körpers Herabsetzung des Lichtbrechungsvermögens zur Folge hat.

Die auf Grund der erhobenen Befunde einsetzende Atophantherapie zeigte kein Ansprechen und wir konnten erst durch Zuhilfenahme von Thyreoideamedikation prompten Erfolg erzielen. Diese Therapie setzte einerseits eine Zunahme der Diurese mit Ausschwemmung harnsaurer Salze und ergab bei erneuter blutchemischer Untersuchung nach durchgeführter Behandlung wesentlich niedrigere Harnsäurewerte im Blut. Endlich führte sie zu vollem therapeutischen Erfolg, zum restlosen Verschwinden der Herde.

Ein für die Pathogenese dieses Falles nicht unwesentliches Moment scheint mir in den früher bestandenen E p h e l i d e n gelegen zu sein. Nach den Angaben der Patientin litt sie seit frühester Kindheit an jährlich wiederkehrenden Sommersprossen, welche erst mit Einsetzen des Gletscherbrandes dauernd verschwunden waren und dem nunmehr vorliegenden Krankheitsbild Platz machten.

Wir wissen, daß dem Pigment eine lichtschützende Funktion zugesprochen wird, wissen aber auch andrerseits, daß das Pigment

analog dem Pigment im Tier- und Pflanzenreich einen besonderen Lichtsensibilisator darstellt, indem es die Strahlen besonders tief ins Gewebe lenkt. Vielleicht ist dieser Umstand mit schuld daran, warum unser Fall so tiefgreifende Veränderungen zeigt, und es ist der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, den bestehenden Epheliden diesbezüglich Bedeutung zuzusprechen. Vielleicht wäre es sonst nur zu den gewöhnlichen akut einsetzenden und akut abklingenden Erscheinungen des Sonnen- bzw. Gletscherbrandes gekommen[1]).

Wir müssen der durch die Harnsäure geschaffenen erhöhten entzündlichen Bereitschaft des Gewebes erhöhte Reaktionsmöglichkeit für Licht zusprechen.

Das akute Einsetzen des Krankheitsbildes nach Gletscherbrand, die strenge Lokalisation an die für Lichtdermatosen typischen Stellen, das Remittieren des Krankheitsbildes zu Zeiten abnorm gesteigerter Bestrahlungsverhältnisse, das prompte Reagieren auf Höhensonnenbestrahlung mit Auftreten frischer Erythematosuseffloreszenzen lassen es wohl berechtigt erscheinen, das Licht als für diesen Fall pathogenetischen Reiz im Sinne des auslösenden Momentes anzusprechen.

Die Bedingung für die abnorme Reaktion mußte in einem positiven Photosensibilisator gesucht werden, den wir in der Harnsäure annehmen zu können glauben. Für die Richtigkeit dieser Annahme sprechen vor allem die Deutung der durch die Stoffwechselversuche erhobenen Befunde und ferner der prompte therapeutische Erfolg auf antiuratische Behandlung.

Inwiefern diese an dem eben analysierten Falle gewonnenen Resultate für die Auffassung des Lupus erythematosus Bedeutung erlangen könnten, soll nun die zusammenfassende Schlußbetrachtung zeigen.

Schlußbetrachtung.

Der Lupus erythematosus stellt ein Krankheitsbild dar, welches in seiner Pathogenese keineswegs geklärt ist. In seiner Histologie nicht spezifisch, zeichnet er sich klinisch im wesentlichen durch Erythem, Infiltration und Schuppung. Seine Lokalisation ist charakteristisch, betrifft vorwiegend die peripheren Körperregionen, namentlich das Gesicht und die Hände. Die Beteiligung der Schleimhäute gehört schon zu den Seltenheiten.

[1]) Gerade für diese Frage ist unser Fall besonders interessant, denn, wie mich Patientin kürzlich aufsuchte, teilte sie mir mit, daß im letzten Sommer seit zehn Jahren zum ersten Male wieder Sommersprossen auftraten. Sie selbst abstrahierte aus dieser Tatsache ihre Gesundheit. Tatsächlich zeigte Pat. eine Aussaat stark pigmentierter Epheliden. Eine Erscheinung, wie sie während des bestehenden Lupus erythematodes sich niemals zeigte.

Differentialdiagnostisch wird er von der Rosacea, der kongestiven Seborrhoe, der Psoriasis und dem Lupus vulgaris abzugrenzen sein, was ohnehin wohlbekannt ist. Seine Lokalisation hatte den Gedanken nahegelegt, das Krankheitsbild als Lichtdermatose aufzufassen.

Wenn wir die klinischen Erscheinungen, welche die durch Licht bedingten Manifestationen an der Haut charakterisieren, des näheren ins Auge fassen, so bestehen sie im Erythem, exsudativen Prozessen und schließlich in Desquamation. Es trägt also die auf Licht einsetzende Reaktion prinzipiell entzündlichen Charakter. Nun entsprechen dem klinischen Bild des Lupus erythematosus analoge pathologische Verhältnisse. Vom Lupus erythematosus discoides scheinen mir jene Formen abgrenzbar zu sein, welche unter stürmischem Verlauf oft mit hohem Fieber einhergehen, septischen Charakter tragen, als eine Toxikose imponieren und als Lupus erythematosus acutum geführt werden. Es dürften beide Formen verschiedenen Momenten ihre Ätiologie verdanken und verschiedene Krankheitsbilder darstellen.

Für die Pathogenese des Lupus erythematosus discoides kommen im wesentlichen drei Auffassungen in Frage. Die einen Autoren sehen das Krankheitsbild als eine tuberkulöse Manifestation an, im Sinne eines Tuberkulids oder einer Tuberkulotoxikose. Andere Autoren lehnen eine derartige Beziehung glatt ab, während schließlich eine Gruppe eine vermittelnde Stellung einnimmt, indem sie einen Teil der Fälle auf tuberkulöse Genese, einen anderen Teil auf unbekannte Ätiologie beziehen. Schließlich sei noch einer Reihe von Autoren gedacht, welche den Lupus erythematosus als eine Lichtdermatose ansprechen.

Überblicken wir die diesbezügliche, sehr umfangreiche Literatur, so können wir uns des Eindruckes nicht erwehren, daß man unter die Gruppe des Lupus erythematosus Krankheitsbilder verschiedener Provenienz subsummiert.

Nach stoffwechselpathologischer Seite hin ist aber das Krankheitsbild bisher nicht untersucht worden.

Dieser von uns beobachtete Fall legte den Gedanken nahe, dem Licht pathogenetische Bedeutung beizumessen. Unser Bestreben, für die einzelnen Dermatosen ihren Zusammenhang mit Allgemeinstörungen aufzuzeigen, führte uns zur Stoffwechseluntersuchung dieses Falles. Auf der anderen Seite hofften wir, aus der Blutanalyse vielleicht auf das Vorhandensein von Photokatalysatoren schließen zu können.

Die Stoffwechseluntersuchung ergab Urikämie, Anhaltspunkte für das Bestehen einer Forme fruste der Gicht, vielleicht einer Pseudogicht im Sinne *Pineles*.

Inwiefern konnte nun die bestehende Stoffwechselanomalie zur Klärung dieses merkwürdigen und in seinen Wurzeln unklaren Krankheitsbildes beitragen. Die Befunde ermöglichen eine Deutung nach zweierlei Seiten hin. Aus der Klinik der Gicht wissen wir, daß ihr Bild ein chamäleonartiges ist und daß sie imstande ist, die verschiedensten Manifestationen zu setzen. Wir haben weiters für sie charakteristisch die Ablagerung von harnsauren Salzen im Bindegewebe kennen gelernt, und zwar vor allem in Knorpel und Gelenken. Aus dem Experiment sowie aus der histologischen Untersuchung der Tophi wissen wir, daß es sich bei allen diesen Prozessen um entzündliche Veränderungen handelt. Dabei ist der Gedanke zu erwägen, warum die Gicht nicht einmal lediglich die Haut als Ablagerungsstätte für ihre Salze benutzen soll, ist doch das Gewebe durch seine Affinität zu Kalk- und Uratablagerungen bekannt.

Nun zur Lokalisation dieser Herde. Auch für die gichtischen Manifestationen in den einzelnen Gelenken läßt sich die Frage für den Grund dieser Manifestation nicht beantworten.

Für unsere Fälle, also für die das Krankheitsbild des Lupus erythematodes charakterisierenden Lokalisationen möchten wir den von außen wirkenden Reiz, der uns vorwiegend im Licht gegeben erscheint, als mitbedingenden Faktor ansprechen. So wie *Schanz* für Zucker, Aceton und Hämoglobin, *Neuberg* für Harnstoff und Milchsäure einerseits, andrerseits für die anorganischen Elemente, wie Eisen, Mangan, Uran, Arsen und weiters die Anthracenderivate *Tappeiner* für die fluoreszierenden Substanzen, *Hausmann* für das Hämatoporphyrin, *Fischer* für die Phyloporphyrine nachweisen konnten, kommen allen diesen Substanzen photosensible Eigenschaften zu. *Günther* wies Thyrosin im Harn als Lichtsensibilisator beim Hunde nach. *Schanz* konnte toxische Amblyopien durch Methylalkohol und Optochin setzen und zeigen, daß sich diese Ambloypien bloß unter dem Einfluß des Lichtes entwickeln, für welches eben dem Optochin und Methylalkohol sensibilisatorische Fähigkeiten zukommen.

Wir wissen, daß in der Pathogenese der Gicht der Uratohistächie eine bedeutende Rolle zufällt und so war die Vorstellung sehr nahegelegen, der im Blut und im Gewebe retinierten Harnsäure photokatalytische Fähigkeiten zuzusprechen.

Von diesem Gesichtspunkte aus fassen wir den Lupus erythematodes discoides als eine Dermatose auf, für welche in abnormen intermediären Stoffwechselprodukten der positive Lichtkatalysator zu erblicken sein wird.

Als für die Pathogenese dieses Krankheitsbildes bedeutsam werden vor allem zwei Momente scharf auseinanderzuhalten sein: das von außen zugeführte Agens und das mit dem Reiz in Reaktion tretende Terrain. Sehen wir nun im Licht einen dieser auslösenden Faktoren, so wird andrerseits das Terrain besondere Charakteristika aufweisen müssen, um als Ausdruck dieser Reaktion den Lupus erythematodes in Erscheinung treten zu lassen. Wir werden im Gewebe das Vorhandensein eines besonderen Momentes annehmen müssen, das demselben ermöglicht, mit dem Licht in eine abnorme Reaktion einzugehen. Diese von der Norm abwegige Reaktion dürfte vor allem im abnormen Stoffwechsel ihre Wurzel finden.

Die als Lichtkatalysatoren anzusprechenden Faktoren können endogener oder exogener Natur sein. Als solch ein exogener Lichtkatalysator scheint dem Arsen in der Pathogenese der für die Arsenintoxikation charakteristischen Hautveränderungen Bedeutung zuzukommen, während die intermediären Stoffwechselprodukte, wie in unserem Falle die Harnsäure, den endogenen Photosensibilisatoren zuzurechnen sein werden.

Wissen wir aus der Lichtpathologie, daß das Licht allein in der Lage ist, entzündliche Veränderungen im Gewebe hervorzubringen, und haben wir es in den meisten dieser Fälle mit akut verlaufenden Erscheinungen zu tun, so werden wir doch die Vorstellung nicht von der Hand weisen können, daß sich auf dem Boden abnormer, konstitutionell bedingter Verhältnisse der Haut, die durch Lichtschädigungen hervorgerufenen entzündlichen Veränderungen zu einem chronischen Zustand stabilisieren können, im Augenblick, als die Lichtstrahlen einen für entzündliche Veränderungen besonders günstigen Boden vorfinden. Aus der Lichtbiologie haben wir namentlich durch die Arbeiten von *Schanz* erfahren, daß der Eiweißkörper jenes Substrat darstellt, in welchem sich die durch Licht bedingten Veränderungen abspielen, indem an ihnen das Licht direkt angreift, irreversible Zustandsänderungen setzt, und zwar durch Überführen von leichtlöslichem Eiweiß in seine schwerlösliche Form.

Haben wir in unserem Falle in der abnormen Retention von Harnsäure das ursächliche Moment für das Zustandekommen des Lupus erythematodes erblickt, so müssen wir versuchen, die das Krankheitsbild charakterisierenden Symptome aus einer gemeinsamen Wurzel heraus weiter zu erklären.

Die abnormen Harnsäureverhältnisse bedingen eine Verschiebung im Elektrolytgleichgewicht des Gewebes, führen zu einer Säuerung und diese abnormen Säuerungsverhältnisse finden in Quellungserscheinungen ihren Ausdruck. Als für entzündliche Veränderungen des Gewebes charakteristische Stigmata sind von jeher das Erythem und die Exsudation angesprochen worden, wobei

wir die dem Lupus erythematosus zukommende Infiltration als Quellung, die Desquamation als ein letztes Stadium der Entquellung ansprechen möchten. Wir wären in der Lage, die dem Lupus erythematosus eigentümlichen Erscheinungen an der Haut aus den physiko-chemischen Verhältnissen im Gewebe, wie sie für die Eiweißkörper Geltung haben, zu erklären. „Fast die Gesamtzahl aller pathologischen Prozesse geht mit ausgeprägter Änderung in der Zustandsform der Zellkolloide einher, teils Veränderungen in soloider Richtung: Aufquellung der Protoplasmakolloide aus den Zellmembranen; andrerseits Störungen geloider Art, wie die Umbildung von Protoplasmabestandteilen im Sinne der Ausfällung, wie die abnorme Dichtung und Durchlässigkeitsabnahme von biologischen Membranen" (*Schade*).

Quellung und Entquellung werden imstande sein, die für das Zustandsbild des Lupus erythematodes charakteristischen Symptome zu erklären.

Ist nun die Harnsäure allein imstande, ein Krankheitsbild, wie es der Lupus erythematosus ist, zu setzen und wollen wir weiters den durch die Säureverschiebung (Ionenverschiebung) physikochemisch bedingten Zustandsänderungen im Gewebe pathogenetische Bedeutung beimessen, so werden wir für eine Gruppe von Fällen im Licht noch jenen zweiten Faktor zu erblicken haben, der vielleicht sowohl für die Lokalisation der Herde selbst als auch für die stärkere Reaktion der Haut von wesentlicher Bedeutung sein könnte. Wir müssen bedenken, daß man uns mit Recht den Einwand entgegenhalten wird, wie denn das Gros der Fälle von Lupus erythematosus zu erklären sein wird, für welche das Licht keinen pathogenetischen Faktor abgibt. Darauf wäre vor allem zu erwidern, daß wir bisher keinen Fall von Lupus erythematosus kennen, der im Dunklen entstanden ist. Das heißt: bei völligem Lichtabschluß. Und inwieweit die Empfindlichkeit des einzelnen Individuums für Licht schwankt, darüber werden erst weitere, auf breiter Basis angestellte Untersuchungen nähere Aufschlüsse bringen müssen, die es sich zum Vorwurf machen, die verschiedenen Determinanten zu analysieren und festzustellen. Denn auch für diese Erkrankungen wird das dispositionelle Moment von maßgebender Bedeutung sein.

Alltägliche Erfahrung lehrt, daß der eine Mensch auf die gleiche Sonnenbestrahlung mit Pigmentbildung reagiert, während der andere unbeeinflußt bleibt. Ja, wie anders ließen sich die verschiedenen Empfindlichkeitsskalen für Wärme und Licht erklären als aus der Konstitution des Individuums heraus? Ziel der Konstitutionsforschung muß es aber werden, diese konstitutionellen Determinanten aufzudecken. Einen solchen Weg scheint uns die

Blutchemie zu zeigen. Das latente Vorhandensein endogener Photokatalysatoren, die Zuführung exogener werden jene Momente abgeben, welche das plötzliche Reagieren des Individuums auf Licht nach der einen oder anderen Richtung hin bedingen und verschieben können. Andrerseits können sicherlich Stoffwechselveränderungen, gleichgültig welcher Art sie nun sein mögen, fähig sein, Symptome zu schaffen, wie sie uns für dieses Krankheitsbild geläufig sind.

Vielleicht stellen die verschiedenen Krankheitsbilder, wie die Rosacea, der Erythematosus und die kongestive Seborrhoe, nur Varianten ein und derselben Krankheitsgruppe dar. Es wäre vorstellbar, daß der Lupus erythematosus, der auch verschieden schwere Stadien in seiner Klinik voneinander unterscheiden läßt, schwere ulceröse Formen neben leicht erythematösen Formen, in welchen die Infiltration überwiegt, gegenüber jenen, für welche die Desquamation im Vordergrund der Erscheinung steht, in seinem klinischen Verhalten von all diesen Momenten abhängen wird. So gesichert sind die Tatsachen heute noch nicht, daß wir berechtigt wären, zwischen den einzelnen Krankheitsbildern eine scharfe Grenze zu ziehen und die Annahme eines Ineinanderübergehens, eines innigeren Zusammenhanges zwischen denselben von der Hand zu weisen.

Für all diese Krankheitsbilder ist die Lokalisation so sehr charakteristisch, daß man für sie im Licht den gemeinsam schädigenden Faktor annehmen könnte.

Nach *Schade* wird jeder das Gewebe treffende Reiz mit einer Quellung desselben beantwortet. Das Licht ist ein Reiz. Stoffwechseluntersuchungen bei der Rosacea ergaben in vereinzelten Fällen Anhaltspunkte für eine Störung im Harnsäurestoffwechsel. Sollte hier vielleicht der Weg gewiesen sein, der uns zum Verstehen dieser Krankheitsbilder überhaupt führt? Wäre die Vorstellung leichterhand aufzugeben, daß mehr oder minder tiefergehende Stoffwechselabnormitäten im weitesten Ausmaße für das Einsetzen mehr oder minder tiefgehender pathologischer Hautveränderungen von maßgebender Bedeutung sein sollten? Pathogenetisch stellen all diese Krankheitsbilder entzündliche Reaktionen der Haut vor. Ihre Symptomatologie ist der Ausdruck von Zustandsänderungen der das Gewebe repräsentierenden Eiweißkörper. Dieselben unterstehen den allgemein gültigen physiko-chemischen Gesetzen und werden ihrem Wesen nach in Quellung und Entquellung zu trennen sein. Klinik und Pathogenese dieser Krankheitsbilder werden wieder davon abhängen, ob die denselben zugrunde liegenden Zustandsänderungen im Gewebe reversibler oder irreversibler Natur sind.

In unserem Falle besteht deutliche Veränderung der einen Lungenspitze, eine Apicitis peracta. Dieses Moment bedarf besonderer Betonung, da der Befund vielleicht in der Richtung jener

Autoren eine Deutung zuließe, die der Tuberkulose im Krankheitsbilde des Lupus erythematosus weitgehende Bedeutung beimessen.

Lassen sich die Fälle von Lupus erythematosus, für welche die Tuberkulose als gesichert angenommen werden darf, mit den von uns hier erbrachten Zusammenhängen in eine Relation bringen oder stehen wir verschiedenen Zustandsänderungen im Gewebe gegenüber? *Gross* und *Volk* zeigten in ihrer Experimentalarbeit, daß tuberkulös erkrankte Tiere für Licht besonders empfindlich sind und sie konnten durch Tuberkelbacillen die Haut für Licht sensibilisieren. Auf Grund dieser Vorstellungen könnten wir die Annahme machen, daß der durch Tuberkeltoxine überladene Organismus für Licht besonders empfänglich wird und könnten daher in den Fällen von Lupus erythematosus, für welche eine Beziehung zur Tuberkulose feststellbar ist, als letzte Ursache noch immer dem Licht pathogenetische Bedeutung beimessen. Stellen doch die Toxine in ihrem chemischen Prinzip hochmolekulare Proteinkörper dar. Ich möchte, gestützt auf die diesbezüglich vorliegenden Untersuchungen an Eiweißkörpern, dem Licht eine für die ganze Frage der Proteinsensibilisierung größere Bedeutung zusprechen, als dies bisher geschah. Hierfür scheint mir eine Brücke gegeben:

Wir kennen die auf Proteinkörpertherapie einsetzende Leukocytose. Allen entzündlichen Prozessen kommt eine Leukocytose zu. Für die Tuberkulose ist die Leukocytose bzw. Lymphocytose ein charakteristischer Befund. Dies setzt einen gesteigerten Nucleinstoffwechsel voraus, und nach der Ansicht *Horbaczewskis* soll der gesteigerte Nucleinstoffwechsel direkten Einfluß auf die Harnsäurebildung im Organismus nehmen, erblickt ja mit *Horbaczewski* eine Reihe von Autoren den Zellkern als Quelle der Harnsäure. So konnten bei Leukämie, ebenso als bei Lymphogranulomatose, einem Krankheitsbild, das gleichfalls zur Tuberkulose in innige Beziehung gebracht wird (*Sternberg*), abnorm hohe Harnsäurewerte im Blut festgestellt werden.

Der Kreis scheint hier geschlossen: Auch für jene Fälle von Lupus erythematosus, für welche eine tuberkulöse Genese in Frage kommen dürfte, wäre der allgemeinen Stoffwechselstörung, welche sich durch vermehrte Abbauprozesse, also auch vermehrte Bildung von intermediären Stoffwechselprodukten charakterisieren, tiefere Bedeutung beizumessen.

Nach *Eppinger* stellt das Gewebe ein Schwammorgan dar, welchem die Aufgabe zufällt, Stoffwechselprodukte auf dem Wege von Blut zur Niere abzufangen. Das mehr oder minder leichte Loslassen derselben bzw. deren Retention haben wir als eine Funktion

der Schilddrüse kennen gelernt, indem dieselbe auf die Ausscheidungsverhältnisse, vor allem auf das Tempo der Ausscheidung im Gewebe, direkten Einfluß nimmt, indem, ganz allgemein gefaßt, bei Hypothyreoitikern ein verlangsamter, bei Hyperthyreoitikern ein lebhafter Austausch der Gewebe besteht.

In unserem Falle von Lupus erythematosus konnte, entsprechend der Urikämie, eine Überladung des Gewebes mit Harnsäure supponiert werden.

Wir konnten die direkte Wirkung der Thyreoideatabletten im Sinne eines Gewebsdiureticums feststellen, indem Atophan allein, weiter Atophan in Kombination mit Diuretin und Coffein, ohne Einfluß geblieben waren. Da für die Harnsäure und ihre Salze durch *Gudzent* erwiesen wurde, daß das Gewebe dieselben retiniert, im Prinzip also das gleiche, was *Eppinger* für den Wasser- und Kochsalzstoffwechsel nachweisen konnte, *Monakow* und *v. Noorden* für den Reststickstoff, *Schwarz* und *Pulay* für Milchzucker, so war auch für unseren Fall die Heranziehung der Schilddrüsentherapie nahegelegen.

Für die Richtigkeit meiner Annahme scheint der positive Heilungserfolg der Patientin beweisend.

Die Therapie gliederte sich in eine allgemeine und eine lokale. Erstere war gegen die uratische Diathese gerichtet, letztere bestand in Applikation von Äsculin-Chininsalbe und in strengster Vermeidung von Lichteinflüssen. Durch die Fortschaffung der Harnsäure wurde der photokatalytische Faktor entfernt, durch Vermeidung des Lichtes dem auslösenden Momente Rechnung getragen.

Dem Licht scheint in der Pathogenese der Hautkrankheiten eine weit größere Rolle zuzukommen, als dies bisher bekannt war.

Ich bin am Schlusse meiner Ausführungen und mir wohl bewußt, für die Pathogenese des Lupus erythematosus nach keiner Richtung hin eine erschöpfende Erklärung gebracht zu haben, bin mir auch bewußt, daß es ganz unzulässig ist, aus einer einzelnen Beobachtung weitgehende Schlüsse zu ziehen oder den Anspruch auf Verallgemeinerung zu erheben; andrerseits aber glaube ich dennoch durch die Analyse dieses Falles einen vertiefteren Einblick in die dieser Erkrankung zugrunde liegenden dynamischen Verhältnisse gewonnen zu haben, so daß ich annehmen darf, aus einer derartig orientierten, der Stoffwechseldynamik Rechnung tragenden Betrachtungsweise so viel an neuen Gesichtspunkten für die Erfassung dieses in seinem Wesen noch ungeklärten Krankheitsbildes und der dem Lupus erythematosus nahestehenden Krankheits-

bilder erbracht zu haben, daß ich hoffen darf, diese Analyse zum Ausgangspunkt für weitere nach dieser Richtung hin zielende Untersuchungen gemacht zu haben. Dieselben hätten auf breiter klinischer Basis einzusetzen und den Lupus erythematosus und die ihm verwandten Krankheitsbilder miteinzubeziehen.

Mir persönlich ist aus Mangel an klinischem Material leider die Möglichkeit benommen, derzeit all diese Fragen tiefer durchzuarbeiten, wie dies meine eigene Kritik fordert, und daher sehe ich mich veranlaßt, diese, an dem relativ kleinen Material erhobenen Befunde zwecks Nachprüfung der Öffentlichkeit zu übergeben. Wenn auch im Detail zweifellos in dem einen oder anderen Punkt Korrekturen anzubringen sein werden, so ändert dies nichts an der Bedeutung und dem absolut Neuartigen einer derartig orientierten Betrachtungsweise der Dermatosen.

Therapeutische Richtlinien und Ausblicke.

Die Ergebnisse der in den vorherigen Kapiteln in vollem Umfange mitgeteilten Studien über die blutchemischen Verhältnisse bei den verschiedenen Dermatosen sind auch für unser therapeutisches Handeln nicht ohne Einfluß geblieben, sondern brachten vielmehr in dieses neue Gesichtspunkte. So wurde es zu einer Forderung, bei Behandlung der Dermatosen neben die lokale Therapie eine allgemeine, und zwar intern orientierte, zu stellen. Während die lokale Therapie in der Behandlung der Hautkrankheiten als eine rein symptomatische anzusprechen ist, müssen wir die interne zu einer kausalen gestalten. Zwar hat schon seit jeher die allgemeine Behandlungsweise der Hautkrankheiten eine gewisse Rolle gespielt, aber sie blieb im Prinzip bisher eine mehr weniger symptomatische.

In den hier nun folgenden Ausführungen, deren Zweck es vor allem sein soll, auf die therapeutischen Erfolge, die wir auf Grund unserer Vorstellungen bei den verschiedensten Hauterkrankungen erzielen konnten, zu verweisen, werden wir auch Gelegenheit nehmen müssen, auf die derzeit in der modernen Therapie der Hautkrankheiten im Mittelpunkt der Diskussion stehende Protein-, Kolloid- und Kalktherapie ausführlicher einzugehen und dieselbe einer kritischen Besprechung zu unterziehen.

Namentlich waren wir in der Behandlung des Ekzems, der Urticaria und des Pruritus und damit auch der Furunkulose durch die Ergebnisse unserer Studien nach einer neuen Richtung gelenkt worden und, wie mir scheint, in dieser Behandlung auch wesentlich weitergekommen.

Alle Fälle, für welche wir das Bestehen einer Urikämie nachweisen, mußten zur Heranziehung einer antiuratischen Therapie führen. Unsere Untersuchungen machten vor allem eine klinische Einteilung des Pruritus möglich und zeigen, daß bei genauerem Eingehen in diese Fälle nur der allergeringste Teil sich als nervös ansprechen lassen wird. Die erste Gruppe umschließt jene Fälle von universellem Juckreiz, in welchem derselbe oftmals ein Frühsymptom einer bestehenden Neurose im vegetativen System mit Überwiegen der vagischen Komponente (Vagotonie) darstellt. In diesen Fällen alterniert oftmals der Pruritus mit Urticaria, *Quincke*schem Ödem, Asthma, Heuschnupfen und Anfällen von Bradycardie. Diese Fälle sprechen außerordentlich gut auf Atropin an. Die Anfälle von Juckreiz lassen sich prompt kupieren, und es gelingt zuweilen durch systemisierte Atropintherapie die Kranken vollkommen frei

von jeglichem Juckreiz zu halten. Hier sei nur nebenbei bemerkt, daß in jenen Fällen, in denen Atropin schlecht vertragen wird, wegen der auf Atropin leicht einsetzenden Erscheinungen, wie Austrocknung, Sehstörungen usw., sich das Eumidrin ausgezeichnet bewährt. Die Fälle charakterisieren sich vom blutchemischen Standpunkt aus durch das Bestehen einer Hyperglykämie verschiedensten Grades. Mit dieser Auffassung stimmen die jüngsten experimentellen Arbeiten von *Partos* und *Katz-Klein* überein. Diese Autoren konnten bei Kaninchen auf Physostigmin und Pilocarpin ein Steigen der Blutzuckerwerte, auf Atropin ein Fallen derselben feststellen; weiters konnten sie in Fällen von Diabetes die Hyperglykämie durch Atropin günstig beeinflussen. Mitunter bewährt sich eine, längere Zeit durchgeführte, Salizyltherapie gegen die bestehende Hyperglykämie. Die zweite Gruppe, welche die größte zu sein scheint, umspannt alle Fälle von abnormem Harnsäurestoffwechsel. Ich spreche deshalb von einem „abnormen Harnsäurestoffwechsel", weil es sich in diesen Fällen um eine Erhöhung der Harnsäurewerte im Blut, um das Bestehen einer Urikämie handelt, welches das Substrat der als Harnsäurediathese bekannten Zustände abgibt, und nicht um das Bestehen einer wirklichen Gicht. Abgesehen davon, daß zur Diagnose Gicht der blutchemische Befund allein nicht ausreichend ist und die Gicht bei uns eine sehr seltene Erkrankung darstellt, fehlen in unseren Untersuchungen umfassend durchgeführte Stoffwechselanalysen, welche sich in jedem einzelnen Falle auf eine Purinbelastung gegenüber purinfester Kost zu beziehen hätten. Diese uratisch bedingten Formen von Pruritus sind einer systematischen Atophantherapie außerordentlich zugänglich. Für diese Fälle bewährt sich die Kombination von antiuratischer Therapie mit Atropin. Da wir auch in den Fällen von Vagotonie Urikämie finden, so wäre dies vielleicht im Sinne jener Autoren zu deuten, welche ähnlich wie für den Zuckerstoffwechsel auch für den Harnsäurestoffwechsel ein Zentrum im Zentralnervensystem supponieren. Weiters sprechen diese Befunde für die Beziehung zwischen Nervensystem und Stoffwechsel im allgemeinen. So vertritt *Abel* die Hypothese eines Zusammenhanges zwischen Sympathicus und Harnsäure.

Schließlich wären noch die Fälle von diabetisch bedingtem Pruritus zu nennen, für welche sich die Pruritustherapie mit der antidiabetischen Therapie deckt.

In diesem Zusammenhang möchte ich auf eine besondere Gruppe die Aufmerksamkeit lenken, weil sie den Dermatologen zu wenig bekannt sind, andrerseits aber der Therapie besonders zugänglich zu sein scheinen. Es handelt sich um jene Fälle von Pruritus, welche ein Symptom der vasculären Hypertonie darstellen. Die vasculäre Hypertonie charakterisiert sich nach

W. Falta blutchemisch durch das Bestehen der Trias Glykämie-Urikämie-Cholesterinämie. Für diese Fälle bewährt sich vor allem das Papaverin in all seinen Anwendungsformen. Weiters möchte ich für diese Fälle Diuretin, eventuell in Form von Euphyllin, und Rhodan, zum ausgiebigsten Gebrauch empfehlen. Mit der vasculären Hypertonie in naher Beziehung kommen die Fälle von Pruritus zu stehen, welchen wir im Klimakterium begegnen. Beide Formen reagieren auf Aderlässe ausgezeichnet. Ich will auf die Bedeutung des Aderlasses in der Hauttherapie bei Erörterung der Kolloidtherapie zurückkommen. Die klimakterischen Pruritusformen werden weiters günstig durch Theobrominpräparate und Nitroglycerin beeinflußt (Klimasan nach *Halban*). Auch die Organotherapie, namentlich die Ovarialtherapie, zeigt mitunter recht gute Erfolge. Daß wir zur allgemeinen Beeinflussung des Pruritus selbstverständlich von Karlsbader und mitunter Marienbader Quellen ausgiebigsten Gebrauch machen werden, soll in diesem Zusammenhang bloß betont werden. Hingegen verdient die Radiumtherapie besondere Betonung. Ich möchte in keinem Falle von uratisch bedingtem Pruritus die Radiumtherapie in ihren verschiedensten Formen und Angriffsmöglichkeiten vermissen. Ich verstehe darunter Bäder, Trink-, lokale und Lufttherapie. Den bedeutendsten Einfluß auf Pruritus üben die Radiumthermen in Gastein aus. Ob hierbei der spezifischen Radiumwirkung oder dem Höhenklima in Kombination mit dem Radiumgehalt der Luft die maßgebendere Rolle zufallen wird, ist ein Moment, das nach keiner Weise hin mit Sicherheit heute noch zu entscheiden ist, aber auf welches ich hinweisen möchte, um es zur Diskussion zu stellen. Ich glaube dem klimatischen Faktor wesentliche Bedeutung zumessen zu dürfen, da dem Höhenklima eine depressorische Wirkung auf den Harnsäurespiegel zukommt. Dadurch wird die Viscosität des Blutes geändert. Es ist dies ein Moment, das, wie mir scheint, in der antiuratischen Therapie zu wenig beachtet wird. Die Physikochemie hat die Bedeutung der Nichtelektrolyte für die Viscosität des Eiweißes in umfassenden Studien festgelegt. In der Pathologie und Klinik wird diesen Faktoren zu wenig Rechnung getragen.

Die Besprechung des Pruritus führt uns direkt zur allgemeinen Ekzemtherapie. Wir glauben, durch die chemische Blutanalyse in die Pathogenese der Ekzematose einige neue Gesichtspunkte gebracht zu haben, indem sich fast für alle Fälle von der Norm abweichende Befunde im Blut feststellen ließen. Repräsentiert der Pruritus in der Sympthomatologie des Ekzems ein Hauptsymptom, so konnten wir andrerseits in den meisten Fällen von Ekzemen den bestehenden Pruritus chemisch durch den Nachweis der Urikämie und Hyperglykämie determinieren. Die Therapie war dadurch vorgezeichnet;

jene Fälle von Ekzemen mit bestehender Urikämie wiesen auf eine antiuratische Therapie hin. Für die Fälle von Hyperglykämie zeitigte kombinierte Salicyl- und Hefebehandlung günstige Resultate. Als bestes Hefepräparat empfehle ich das Mycodermin von *Blaes*.

Die Auffassung über die Bedeutung des Calciums, wie wir sie vor allem den Studien von *Chiari* und *Januschke*, *Starkenstein* und *Luithlen* zu danken haben, scheint einer weitgehenden Korrektur zu bedürfen. Wir sahen, ausgenommen bis auf stark nässende Ekzemformen, vom Kalk keinen nennenswerten Erfolg und für diese Fälle bewährte sich die Kalktherapie nur in sehr hohen Dosen. Hingegen leistete uns Atophan in Kombination mit Atropin recht gute Dienste. Inwieweit beim Atophan seine antientzündliche Komponente im Sinne von *Starkenstein* in der Ekzemtherapie mitspielt, ist eine Frage, die wohl der Diskussion und der näheren Untersuchung wert wäre, die wir aber keineswegs entscheiden können. Nach *Starkenstein* soll dem Atophan eine kalkähnliche, und zwar gegen die Entzündung gerichtete Wirkung zufallen. Die Atophanwirkung soll nur tiefer angreifen. Wir wissen auf der anderen Seite, daß die Harnsäure geeignet erscheint, namentlich in der Haut entzündliche Prozesse auszulösen. Insofern würde nun das Atophan durch Wegschaffung der die entzündlichen Veränderungen bedingenden Stoffwechselprodukte in der Tat seinen Angriffspunkt in biologisch tiefer gelegenen Momenten finden.

Bei all diesen Therapien muß der Heranziehung von Organpräparaten gedacht werden, welche ich den eben genannten therapeutischen Maßnahmen stets beifüge. Bei Hyperthyreoidismus verwenden wir Antithyreoidin Moebius und in Fällen von Hypothyreoidismus Schilddrüsentabletten. Selbstredend müssen die Fälle für diese Therapie besonders gut ausgesucht und die Dosierung äußerst vorsichtig durchgeführt werden. Vorher wird man sich über die herrschenden Verhältnisse am Herz und Gefäßsystem genauest zu orientieren haben. In diesen Fällen erscheint es auch geboten, den respiratorischen Gaswechsel zu bestimmen, wofür sich die Methode nach *Krogh* am zweckmäßigsten erweist. Die erhaltenen Werte für den Grundumsatz gestatten einen Rückschluß auf den herrschenden Funktionszustand im inkretorischen Drüsensystem und ermöglichen ein exakteres Arbeiten.

Auch in der Ekzemtherapie möchte ich dem Radium das Wort reden, und zwar findet auf Grund meiner Ekzemstatistik das Radium seine eigentliche Indikation bei den chronischen, meist uratisch bedingten Ekzemformen. Während ich hier durch Auswertung des Radiums in seiner breitesten Applikationsmöglichkeit Heilungserfolge beobachtete, konnte ich solche in anderen Fällen von Ekzem niemals sehen. Die Radiumtherapie gliedert sich stets in eine allgemeine und in eine lokale. Letztere gilt namentlich für die scharf umschriebenen, chronisch rezidivierenden Ekzemplaques. Hierfür

bewären sich Radiumauflegepräparate 30 bis 50 *mg*, wobei in puncto Dosierung und Dauer der Bestrahlung stets größte Vorsicht notwendig sein wird. Als am zweckmäßigsten zur Allgemeintherapie ist der Aufenthalt in Gastein zu empfehlen. Wo dies aber nicht durchführbar ist, lasse man Radiumbäderkuren in Kombination mit Trinkkuren im Hause durchführen. Man beginne mit 500.000 Macheeinheiten und gehe in der Dosierung allmählich (einschleichend) vor. Die Dosierung wird reguliert durch die Dauer des Einzelbades, die Temperatur desselben und die Höhe der Macheeinheiten. Länger als 20 Minuten lasse man niemals einen Patienten im Radiumbad. Die Temperatur des Bades soll 31° niemals überschreiten.

Auch für die Therapie der Urticaria waren unsere blutchemischen Untersuchungen richtunggebend. Von den Vorstellungen der Wiener Pharmakologenschule ausgehend wurde gerade für dieses Krankheitsbild die Kalktherapie in weitestem Maße herangezogen, und so war es naheliegend, bei unserer Fragestellung vor allem dem Kalk besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden. Aus a prioristischen Erwägungen wäre ein verminderter Kalkgehalt zu erwarten gewesen. Die diesbezüglichen Untersuchungen gaben einen überraschenden Befund insofern, als wir in Fällen von akuter Urticaria oftmals bedeutend erhöhte Kalkwerte im Blute feststellen konnten. Diese Feststellung verdient besonderer Hervorhebung, weil sie im Einklang steht mit unseren therapeutischen Erfahrungen über das Calcium. So muß es denn einmal gesagt sein, daß die Kalktherapie, die ja im weitesten Ausmaße namentlich für die Behandlung der Hautkrankheiten und hier wiederum vor allem der Angioneurosen und der Urtikaria herangezogen wurde, den in sie gesetzten Erwartungen in keiner Weise entsprochen hat und für die Therapie in der Form, wie sie geübt wird, als unwirksam zu bezeichnen ist. Es fehlte bisher an Untersuchungen, welche die Kalkmedikation auf eine wissenschaftlich fundierte Basis gestellt hätten. Vielmehr wurde sie ja aus dem Tierexperiment in die menschliche Therapie übernommen. Die Bedeutung des Calciums für die Therapie steht in jenen Fällen außer Frage, in welchen wir Entquellungsvorgänge im Organismus beeinflussen wollen und die Quellung im Gewebe erhöhen. Es scheint, als ob in therapeutischen Fragen den Phänomenen Quellung und Entquellung eine höhere Bedeutung zufiele. Jedenfalls muß die Calciumtherapie, soll sie irgendwie wirksam sein, in hohen Dosen und in Form von Calciumcarbonat durchgeführt werden. Wie dem auch sein mag, bedürfen unsere Vorstellungen über die Calciumtherapie einer weitgehenden Korrektur.

Durch die Feststellung von bestehender Urikämie in Fällen von Urticaria wurden wir zur Annahme jener Autoren gedrängt, welche die Urticaria mit einer Säureintoxication in Beziehung

brachten. Und so mußten wir immer mehr zur Auffassung gelangen, in erster Linie die vermehrte Harnsäure als für das Krankheitsbild der Urticaria verantwortlich zu machen. Gleichgültig muß es für die Entscheidung unserer Frage bleiben, welches die Ursache für diese Harnsäureretention letzten Endes sein wird. Jedenfalls scheint mir der Begriff der Pseudogicht nach *Pineles* immer mehr an Bedeutung zu gewinnen! Mit Rücksicht auf die chemischen Blutbefunde war der therapeutische Weg bei der Urticaria der Hauptsache nach ziemlich vorgezeichnet. Er bestand im wesentlichen in einer antiuratischen Therapie (Atophan, Natrium bicarbonicum). Für den akuten Anfall danke ich dem Atropin schönste Resultate. Ganz ausgezeichnet sprechen vereinzelte Fälle auf Antipyrin und Pantopon an. Zuwenig Verwendung findet die interne Verabreichung von Ichthyol, obwohl man in einzelnen Fällen schönste Erfolge beobachten kann. Ich empfehle Ichthyolpillen von *Cordes Hermani* aus Hamburg und lasse täglich neun Pillen nehmen. Diese Ichthyolkur alterniere ich mit Atophan oder seinen Derivaten, wie Novatophan K oder Iriphan. Auch sieht man durch Klysmen von Karlsbader Mühlbrunn, dem kleinste Mengen von Adrenalin beigegeben werden, mitunter überraschende Erfolge. In einzelnen Fällen werden systemisierte Yoghurtkur oder Trockendiät den erwünschten Erfolg liefern. Auch wird man der Aderlaßtherapie manchesmal das Wort reden müssen, doch möchten wir die Ursache der Wirkung vor allem in dem Moment der plötzlichen Entlastung des Blutes von überschüssigen Mengen an Harnsäure und Cholesterin erblicken.

Hingegen konnte ich mich von einer günstigen Beeinflussung der Proteintherapie in keinem einzigen Fall überzeugen. Und dies führt uns zur Besprechung der Proteintherapie und Kolloidtherapie unter dem Gesichtswinkel unserer Studien. Ich habe in dem Kapitel über Kolloidtherapie diesbezüglich bereits referiert. In diesem Zusammenhang möchte ich nur betonen, daß mir der Begriff Kolloidtherapie, wie ihn *Luithlen* zeichnet, den biologisch weiteren darzustellen scheint und die Proteintherapie in sich schließt. Gleichgültig in welcher Form auch immer dieselbe geübt wird, ob nun in der Eigenserumverabreichung oder in der Verabreichung fremder Sera oder Vaccintherapie, Milchtherapie (Aolan), Terpentin, Tuberkulin, kurzweg: das wesentliche Moment der Proteintherapie scheint mir doch in dem durch dieselbe gesetzte Stoffwechseländerung, d. i. Gleichgewichtsstörung gelegen zu sein.

Zweifellos wird durch die Proteintherapie, Eiweißtherapie oder, wenn wir es Kolloidtherapie nennen wollen, ein geänderter Stoffwechsel gesetzt. Vor allem wird sich ja schon das Verhalten der Leukocyten ändern und die einsetzende Leukocytose bedingt ja im Sinne *Fischer*s einen geänderten Nucleinstoffwechsel. Und

mir scheint, daß der springende Punkt all dieser Therapien vor allem in dem geänderten Stoffwechsel und hier wiederum im Nucleinstoffwechsel gelegen sein dürfte. Auch für jene Fälle, in welchen wir durch die Fiebertherapie die bestehenden Krankheitsverhältnisse günstig beeinflussen konnten, dürfen die im Fieber veränderten Stoffwechselverhältnisse niemals außer acht gelassen werden. Vielmehr scheinen mir diese das wesentliche, und zwar günstige Moment in der therapeutischen Beeinflussung abzugeben. Auf einen Umstand möchte ich in diesem Zusammenhalt besonders Gewicht legen: Es ist dies die Viscosität des Blutes, welche bei Betrachtung all dieser Therapien eigentlich bisher unberücksichtigt blieb, welche mir aber vielleicht das wichtigste Moment dabei zu sein scheint. Alle von uns geübten therapeutischen Maßnahmen laufen letzten Endes darauf hinaus, die Viscosität des Blutes zu beeinflussen; sowohl die durch die Eiweißtherapie gesetzten Änderungen im Nucleinstoffwechsel als vor allem die Stoffwechselumstimmung im Organismus, wie es das Fieber mit sich bringt, setzt die Viscosität im Blute herab. Wir wissen nun aus der Physikochemie, daß Elektrolyte und Nichtelektrolyte in strenger Gesetzmäßigkeit die Viscosität der Eiweißkörper direkt beeinflussen. Indirekt werden eben diese Elektrolyte und Nichtelektrolyte durch brüske Viscositätsschwankungen beeinflußt werden, daher die günstigsten Erfolge beim Aderlaß, dem ich auch in der Kolloidtherapie das Wort reden möchte.

Meine Studien haben gezeigt, daß mit allen schweren Veränderungen an der Haut, Veränderungen im Chemismus des Blutes parallel gehen. Dieser veränderte Chemismus führt zu von der Norm abweichenden Zustandsänderungen im Blut und im Gewebe. Dadurch werden Quellungszustände und Viscosität im Blut verändert. Für diese Auffassung sprechen die Wasserbestimmungen der Blutkörperchen bei den verschiedensten Dermatosen. Jede Therapie, welche es nun ermöglicht, die Viscosität im Blute auf normale oder unternormale Verhältnisse zu bringen, wird günstige Erfolge zeitigen; bedingt wird dies vor allem durch jeden Eingriff, der die Quellung der Blutkörperchen im Sinne der Entquellung beeinflußt, da wir aus der Kolloidchemie wissen, daß Quellungsphänomene mit Erhöhung der Viscosität parallel gehen. Demnach hätten alle therapeutischen Maßnahmen letzten Endes auf die Viscosität gerichtet zu sein. Dadurch rückt die Viscosität des Blutes ins Zentrum unseres Interesses. Da dieselbe eine Funktion von Quellung und Entquellung darstellt, diese wieder eine Funktion von Elektrolyt- und Nichtelektrolytkonzentration, der Chemismus des Blutes aber als Integral der vorhandenen Elektrolyte und Nichtelektrolyte anzusehen ist, so resultiert daraus, daß uns die chemische Analyse des Blutes im jeweiligen Fall den Weg zeigen könnte, über

den hinweg die Viscosität indirekt zu beeinflussen wäre. Der Aderlaß ermöglicht uns die direkte Beeinflussung der Viscosität auf mechanischem Weg. Alle anderen therapeutischen Maßnahmen setzen eine Stoffwechselstörung und wirken indirekt.

Überblicken wir diese Ausführungen, so erhellt aus ihnen, daß die moderne Therapie der Hautkrankheiten vor allem auf einer richtigen Diätetik beruhen wird, also vor allem Ernährungstherapie, demnach Stoffwechseltherapie sein muß.

Die von uns erhobenen Befunde umfassen zwar eine ziemliche Zahl von Beobachtungen, doch sind aber die einzelnen Krankheitsgruppen weitaus zu gering vertreten, als daß sie uns gestatten würden, nach irgendeiner Richtung hin Schlüsse oder Verallgemeinerungen zu ziehen. Das hier Vorgebrachte ist mehr als ein Programm gedacht, und zwar als ein Programm, nach welchem sich die Studien nunmehr zu bewegen hätten, um in diesen höchst komplizierten, aber ebenso interessanten und anziehenden Komplex von Fragen Klarheit zu bringen. Daher wird es notwendig sein, die in den einzelnen Krankheitsgruppen erhobenen Befunde an der großen Masse klinischen Krankenmaterials in objektiver Weise nachzuprüfen. Bei dieser Nachprüfung aber muß noch ein weiteres Moment Berücksichtigung finden, das mir so wichtig erscheint, weshalb ich es hier in diesem Zusammenhang mit einigen Worten skizzieren muß: Die Bedeutung des Einflusses des Milieus, wobei unter demselben exogene und endogene Faktoren verstanden werden sollen. Bei all diesen Untersuchungen wird es notwendig sein, gleichartige Krankheitsgruppen miteinander zu vergleichen (exogenes Milieu). Die Untersuchungen müssen bei vollständig gleichbleibender Diät durchgeführt werden (endogenes Milieu). Die gleichartigen Krankheitsgruppen werden dann unter den verschiedensten diätetischen Veränderungen untersucht werden, um den Einfluß derselben auf den jeweiligen, uns interessierenden Faktor zu studieren; es handelt sich um Variation des endogenen Milieus. Welche Fülle von Kombinationen hier durchzuführen sein wird, braucht nicht eigens betont zu werden, so viel soll hier nur bemerkt sein, daß das Maximum an Kombinationen, so wie wir dies im Experiment durchführen können, immer nur ein Bruchteil dessen sein wird, wie es die Natur im Leben vollbringt. Gerade nach dieser Seite hin liegt vielleicht ein Fehler unserer Experimentalforschung, die ihre Feststellungen so unter ganz anderen Bedingungen erhebt, als sie uns im Leben entgegentreten und dasselbe bestimmen. Daß die verschiedenen Krankheitsgruppen dann wieder untereinander zu sichten und zu vergleichen sein werden, ergibt sich von selbst. Durch Kombination und Permutation dieser zwei Momente eröffnen sich uns eine Menge noch der Lösung harrender Probleme.

Methodik
der chemischen Blutuntersuchung.

Die chemische Blutanalyse[1]) hat stets zwei Anforderungen gerecht zu werden; sie muß von chemischen und biologischen Gesichtspunkten aus richtig sein. Um nach der biologischen Seite hin dieser Forderung zu entsprechen, haben folgende Momente berücksichtigt zu werden:

1. Die Blutentnahme muß bei vollkommener Bettruhe nüchtern erfolgen. Nahrungsaufnahme, Muskelarbeit können die chemische Zusammensetzung des Blutes ändern.

2. Aus den Untersuchungen der letzten Jahre ging hervor, daß sich durch den Einfluß der venösen Stauung Wasser und Kalisalze aus den Blutkörperchen entfernen und in das Plasma überwandern. Daher soll das Blut für Wasser- und Kaliumbestimmung ohne Stauung entnommen werden.

3. Es ist nicht gleichgültig, auf welche Weise das Blut für weitere Verarbeitung ungerinnbar gemacht wird. Am besten ist Hirudin zu verwenden, und zwar in einer Konzentration von 0·05 *g* auf 100 cm^3 Blut. In Ermanglung dessen kann aber das Blut durch Schütteln mit Glasperlen (Pulverglas mit eingeschliffenem Glasstöpsel) defibriniert werden.

4. Das Blut muß sofort nach der Entnahme verarbeitet werden. Die Entnahme erfolgt durch Venaepunctio oder in jenen Fällen, in denen wir eine Stauung aus den oben angeführten Gründen vermeiden wollen, entweder durch Arterienpunktion, wenn es sich um größere Blutentnahmen handelt, und zwar nach Methode von *Eppinger*. Es ist dies ein leicht durchführbarer, vollkommen gefahrloser Eingriff. Oder wir gewinnen das Blut durch tiefen Einstich mit der Lanzette ohne Druck aus der Fingerbeere.

Die unmittelbare Durchführung der Untersuchung ist besonders für Blutzuckerbestimmungen notwendig; es hat sich nämlich gezeigt, daß nicht nur im Gesamtblut, sondern auch in dem von den Blutkörperchen befreiten Plasma oder Serum bereits nach einer Stunde eine deutliche Abnahme des Zuckergehaltes zu konstatieren ist.

---

[1]) Nach Aufzeichnungen von Frau *Dr. Richter-Quittner* zusammengefaßt.

5. Das Blut haben wir als Gewebe aufzufassen, in welchem sich Plasma und Blutkörperchen in stetem Stoff- und Flüssigkeitsaustausch befinden. Daher erscheint es für wissenschaftlich exakte Blutuntersuchungen unerläßlich, in jedem einzelnen Falle sowohl Plasma als auch Blutkörperchen zu untersuchen und nicht, wie dies meistens der Fall ist, lediglich das Gesamtblut zu berücksichtigen. Die Analyse der Blutkörperchen wird indirekt geführt. Man untersucht das Gesamtblut, das Plasma oder das Serum, bestimmt das Blutkörperchenvolumen und berechnet aus den so gefundenen Zahlen die Werte für die Blutkörperchen.

Die Bestimmung des Blutkörperchenvolumens gehört zu den wichtigsten Blutanalysen und sollte eigentlich bei keiner Blutuntersuchung, welche auf Vollständigkeit Anspruch erheben will, fehlen. Sie ersetzt die zeitraubende Zählung der Erythrocyten. Die Größe des Blutkörperchenvolumens hängt vor allem von der Zahl der Erythrocyten und vom Quellungszustand der Blutkörperchen ab. Für die Bestimmung des Blutkörperchenvolumens ist nur die direkte Bestimmung mit Hilfe des Hämatokrit geeignet.

Will man eine Vorstellung von der Konzentration haben, in der sich die untersuchten Substanzen im Plasma befinden, so läßt sich dies aus den für das Gesamtblut gefundenen Zahlen durch das Blutkörperchenvolumen feststellen. Unter pathologischen Verhältnissen dringen Substanzen, welche de norma nur im Plasma vorhanden sind, in die Blutkörperchen ein. Daher wird es in manchen Fällen von Interesse sein, die chemische Zusammensetzung der Blutkörperchen zu erfahren. Dies können wir nun unter Zuhilfenahme der Bestimmung des Blutkörperchenvolumens mit Leichtigkeit aus den für das Gesamtblut und Plasma gewonnenen Zahlen berechnen.

Ich gebe der besseren Übersicht halber folgendes Beispiel: Blutkörperchenvolumen 46·0, Zucker im Gesamtblut 110·48, Zucker im Plasma 204·39, Plasmavolumen $= 100 - 46 = 54$ *cm*³. Zucker in 54 *cm*³ Plasma $= (204{\cdot}39 \times 54) : 100 = 110{\cdot}37$ *mg*. Demnach sind in 46 *cm*³ Blutkörperchen $110{\cdot}48 - 110{\cdot}37 = 11$ *mg* Zucker. In 100 *cm*³ Blutkörperchen daher $(0{\cdot}11 \times 100) : 46 = 0{\cdot}23$ *mg*.

Diese wenigen Worte genügen, um auf die große Bedeutung hinzuweisen, die der Bestimmung des Blutkörperchenvolumens zukommt.

Die Bestimmung des Blutkörperchenvolumens erfolgt: 1. durch indirekte Methoden, 2. direkte Methoden; zu letzteren zählt das Hämatokritverfahren. Die Capillaren werden mit defibriniertem Blut angefüllt und mittels

einer guten elektrischen Zentrifuge so lange zentrifugiert, bis das Volumen sich nicht mehr ändert und die Blutkörperchensäule lackfarben und nicht mehr deckfarben erscheint.

Man vermischt ein wenig Blut mit dem gleichen Volumen einer gerinnungshemmenden, formerhaltenden Flüssigkeit (zum Beispiel 2·5%ige Kaliumbichromatlösung), füllt das Gemisch in eine feine, graduierte, verschließbare Röhre und zentrifugiert, wobei die Erythrocyten sich nach dem einen Ende hin absetzen (*Hedin* nannte den so konstruierten Apparat Hämatocrit).

Gärtner fand auf diese Weise im Gesamtblut 42 bis 48 Volumprozent Erythrocyten, *Daland* 44 bis 46%. Als Fehler bei dieser Methode ist anzusehen, daß zwischen den sedimentierten Erythrocyten sich immer noch Saftlücken finden.

Da die 2·5%ige Kaliumbichromatlösung nicht blutisotonisch ist, so ist mit der alten Hämatokritmethode ein weiterer Fehler verbunden. Man kann diesen Fehler indessen umgehen durch Verwendung einer isotonischen Kochsalzlösung (0·92%). Der damit erhaltene Wert muß nach *Eykmann* mit 0·9025 multipliziert werden.

Zur Zentrifugierung ist eine Zentrifuge mit hoher Tourenzahl (2600 Touren in der Minute, eineinhalbstündige Zentrifugierung) notwendig (vgl. hierzu *Hedin*, *Pflügers* Arch., Bd. LX).

Methode von *L.* und *M. Bleibtreu* (*Pflügers* Arch. Bd. LI und LV). Das Prinzip der Methode beruht auf der Stickstoffbestimmung des Serums und bestimmter Verdünnungen des Serums mit isotonischer Kochsalzlösung. Berechnung nach einer Formel.

Man vermischt defibriniertes Blut in verschiedenen Verhältnissen mit isotonischer (0·9%iger) Na Cl-Lösung (auf 1 Vol. Blut darf höchstens 1 Vol. Kochsalzlösung kommen), zentrifugiert und hebt die darüber stehende klare Mischung von Kochsalzlösung und Serum ab. Nunmehr wird in (mindestens) zwei verschiedenen Mischungen von Serum und Kochsalzlösung der Stickstoffgehalt und durch Multiplikation mit 6·25 der Eiweißgehalt berechnet. Die relative Volumenblutflüssigkeit (x) findet man dann nach folgender Gleichung:

$$(e_1 - e_2)\, x = \frac{S_2}{b_2} \cdot e_2 - \frac{S_1}{b_1} \cdot e_1.$$

Für Mischungen 1 und 2 bedeuten b_1 und b_2 das zur Mischung verwandte Blutvolumen, S_1 und S_2 das Volumen der Kochsalzlösung und e_1 und e_2 den Gehalt jener Mischung an Eiweiß.

Statt der Stickstoffbestimmung kann man auch das spezifische Gewicht des Blutserums, der Kochsalzlösung und einer

bestimmten Kochsalzverdünnung des Serums bestimmen. Dann ist x (relatives Volumen des Serums) $= \frac{s}{b} \cdot \frac{S - K}{S_0 - K}$ (s und b bedeuten die miteinander vermischten Volumina Salzlösung und Blut, S_0 das spezifische Gewicht der Kochsalzserummischung, S das spezifische Gewicht des Serums und K das der Kochsalzlösung).

Grawitz bestimmt das spezifische Gewicht des Gesamtblutes (D_1), zentrifugiert und bestimmt das spezifische Gewicht des Serums (D_2) und schließlich das spezifische Gewicht der Blutkörperchenmasse (D_3). Darnach wird x (Prozentgehalt des Blutes an Serum) in folgender Weise berechnet:

$$x = \frac{100\,(D_3 - D_1)}{D_3 - D_2}.$$

Man hat auch die elektrische Leitfähigkeit des Blutes als Methode zur Bestimmung des Blutkörperchenvolumens ausgearbeitet in Anbetracht der Tatsache, daß hauptsächlich das Blutplasma, nicht aber die roten Blutkörperchen den elektrischen Strom leiten.

Die Untersuchungen von *Oker-Blom* (*Pflügers* Archiv, Bd. LXXIX, S. 510) über die Leitfähigkeit von Suspensionen nicht leitender Körperchen in elektrolytischen Flüssigkeiten haben ergeben, daß die elektrische Leitfähigkeit einer Lösung durch nichtleitende, suspendierte Körperchen eine mechanische Beeinträchtigung erleidet, die von der Leitfähigkeit der Lösung sowie von der Korngröße des suspendierten Körpers (innerhalb gewisser Grenzen) unabhängig ist, die aber von der Menge und Anordnung derselben beeinflußt ist. Zwischen der Leitfähigkeit der Lösung (R) und der des Präparates (R^1) fand er eine Beziehung, die nur von den Volumprozenten der Lösung (l) und des nichtleitenden Körpers (n) abhängt, also für gleiche Konzentration eine konstante ist. Da im Blut die roten Elemente als nichtleitende Partikelchen, das Serum als leitende Lösung aufgefaßt werden müssen, ergibt sich, daß bei gleichem Blutkörperchengehalt das Verhältnis $\frac{\text{Leitfähigkeit des Serums}}{\text{Leitfähigkeit des Blutes}}$ konstant und sowohl vom absoluten Werte der Leitfähigkeit des Serums als auch von der absoluten Größe der einzelnen Blutkörperchen unabhängig ist. Er gab dieser Beziehung eine graphische Darstellung, indem er die Werte $\frac{R \text{ . Serum}}{R \text{ . Blut}}$ als Abszissen, die dazugehörigen Volumprozente der Blutkörperchen als Ordinaten in ein Koordinatensystem eintrug. Die so entstehende Kurve gestattete dann direkt das relative Körperchenvolumen abzulesen, sobald aus den beobachteten Leitfähigkeiten das Ver-

hältnis berechnet war. Vgl. *P. Frankel*: Zeitschr. f. klin. Med. 1904, Bd. LII., 5. u. 6. Heft, der das Verfahren weiter ausgearbeitet hat.)

Die Bedeutung der Blutkörperchenvolumenbestimmung für die Klinik ist an sich eine große, gibt sie uns doch einen Maßstab für Erythrocytenzahl und Hämoglobin in demonstrativer Weise. Leider sind aus methodischen Gründen die Verfahren von *Bleibtreu*, *Grawitz*, *Oker-Blom* für die Klinik zu umständlich und zeitraubend, dagegen verdient das *Böniger*sche Verfahren, auch wenn es mathematisch nicht genau ist, doch weitergehende Berücksichtigung.

Bestimmung der Konzentration. Dieselbe ist von allergrößter Bedeutung. Der Wassergehalt des Blutes und namentlich der Blutkörperchen ist unter normalen Bedingungen außerordentlich konstant, während unter pathologischen Verhältnissen sehr starke Abweichungen von der Norm zu beobachten sind. Es kann zu einer Quellung und Entquellung der Blutkörperchen kommen. Die Erforschung all dieser Verhältnisse spielt für die Beurteilung der verschiedensten Erkrankungen sicherlich eine prinzipielle Rolle. Jüngste Untersuchungen von *Richter-Quittner* haben ergeben, daß der Quellungszustand der Blutkörperchen weitgehendst experimentell beeinflußbar ist. Für die Bestimmung der Konzentration stehen uns folgende Methoden zur Verfügung:

1. Die Zählung der Blutkörperchen;
2. die Bestimmung der Viscosität von Gesamtblut und Plasma;
3. Bestimmung des spezifischen Gewichtes;
4. Bestimmung des Trockenrückstandes von Gesamtblut und Plasma oder Serum;
5. Bestimmung der Refraktion.

Nach der Ansicht maßgebender Kolloidforscher liefert hier einzig und allein die Methode des Trockenrückstandes brauchbare Resultate. Hierbei ist es aber notwendig, den Trockenrückstand des Gesamtblutes und des Plasmas zu bestimmen und mit Hilfe der Hämatokritbestimmung den Rückstand in den Blutkörperchen zu berechnen. 1 cm^3 Blut, Plasma oder Serum werden in ein Wägegläschen mit gut eingeschliffenem Glasstöpsel eingemessen und abgewogen. Man trocknet im Exsiccator über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz. Die so gefundene Zahl ist der Trockenrückstand. Man subtrahiert vom Gewicht des Blutes, Plasma oder Serum und erhält so die Werte für das Wasser.

Bestimmung des Reststickstoffes. Eine Reststickstoffbestimmung besteht aus zwei Teilen: aus der Enteiweißung

und der nachträglichen Bestimmung des Stickstoffes. Die Enteiweißung kann entweder mit Trichloressigsäure nach *Greenwald* oder besser und bequemer mittels Ultrafiltration nach den Angaben von *Richter-Quittner* erfolgen. Die Stickstoffbestimmung wird im enteiweißten Filtrate entweder nach *Kjeldahl* oder nach *Pregl* durchgeführt. Die Wahl des Indikators ist subjektiv und für das Resultat ohne Einfluß.

Bestimmung des Chlors. In dem organischen Material müssen zunächst die Eiweißkörper durch Veraschung zerstört werden, da alle organischen Substanzen Silbernitrat binden, wodurch ein zu hoher Chlorwert vorgetäuscht wird. Es ist unrichtig, die Eiweißkörper durch Fällungsmittel, wie es die Metaphosphorsäure, Trichloressigsäure usw. sind, entfernen zu wollen, da die Eiweißfällungen sehr leicht Natriumchlorid adsorbieren und man zu niedrige Werte in dem enteiweißten Filtrat erhalten würde. Für die Veraschung eignet sich am besten die Methode von *Koranyi*. Es werden 3 bis 5 cm^3 Blut (Plasma, Serum oder Liquor) mit 10 cm^3 chemisch reiner konzentrierter Salpetersäure, 10 cm^3 Silbernitratlösung und einigen Kristallen Kalium permanganat versetzt. Man erhitzt so lange am Rückflußkühler, bis alle organischen Substanzen zerstört sind. Man läßt erkalten, versetzt mit Eisenammoniakalaun als Indikator und titriert das überschüssige Silbernitrat mit Rhodanammon zurück. Der Farbenumschlag von Weiß auf Rosa ist deutlich. 1 cm^3 der nicht verbrauchten Silbernitratlösung entspricht 0·01 g Natriumchlorid.

Die Bestimmung des Gesamtcalciums. Für dieselbe ist die Methode von *Jansen* am geeignetsten. Das Calcium kommt im Blut in drei Formen vor: an Eiweiß gebunden, als nicht dossiziertes Calciumsalz und in Form von Calciumionen. Für die Bestimmung des Gesamtcalciums ist es daher wieder notwendig, die organischen Substanzen durch Veraschung zu zerstören. 5 cm^3 Blut werden in eine Platinschale gemessen und am Wasserbade bis zur Trockne eingedampft. Man glüht über freier Flamme so lange, bis alle organischen Substanzen zerstört sind und der Glührückstand weiß bzw. braun gefärbt ist. Nach dem Erkalten wird die Asche in verdünnter Salzsäure gelöst, mit Ammoniak neutralisiert und bei Siedetemperatur in der gewöhnlichen Weise die Phosphorsäure und das Eisen entfernt. Im Filtrat wird das Calcium als Oxalat gefällt, filtriert, ausgewaschen und mit Kaliumpermanganat auf Rosa titriert (*M. Richter*, Biochem. Ztschr. 1921. Bd. 114. S. 58).

Die Bestimmung der Calciumionen erfolgt nach der Methode von *Brinkmann* und *van Dam*.

Bestimmung des Zuckers. Die Methode von *Bertrand* liefert sehr exakte Resultate, wird aber in der Klinik

heute nicht mehr verwendet, da sie zuviel Blut benötigt. Wir arbeiten mit der Mikromethode nach *Bang*. Dieselbe ist nach den Originalangaben nicht gut brauchbar, da die Wägung mit der Torsionswage wie auch die Filterenteiweißung nicht genügende Genauigkeit ermöglichen. *Bang* verwendet für seine Blutzuckerbestimmungen nur wenige Tropfen Blut. Jeder Analysenfehler multipliziert sich daher mit 1000, so daß man letzten Endes unbrauchbare Resultate erhält. Geeigneter erscheint die vor kurzem angegebene Methode von *Hagedorn*, welche allen Anforderungen entspricht. Man enteiweißt 1 cm^3 Blut mit Natriumwolframat oder Metaphosphorsäure, versetzt das Filtrat, das man bis auf 100 cm^3 mit Waschwasser auffüllt, mit 5 cm^3 Kaliumferricyanidlösung und leitet genau drei Minuten Wasserdampf ein. Nach dem Erkalten versetzt man mit Kaliumjodidlösung und Stärke und titriert mit Natriumthiosulfat von Blau auf Weiß. Diese Methode ist sehr genau und sehr einfach.

Bestimmung der Harnsäure. 1. Enteiweißung. Mittels Natriumwolframat, mittels Ultrafiltration oder mit verdünnter Essigsäure in der Hitze.

2. Colorimetrische Bestimmung der Harnsäure im eingeengten Filtrate nach der Jodsäuremethode oder nach der Phosphorwolframsäuremethode von *Folin* und *Denis*. Der colorimetrische Vergleich erfolgt entweder im Apparat von *Dubosq* oder von *Authenried* und *Funk*.

Keine einzige der heute bekannten Methoden entspricht den Anforderungen, die man an derartige Untersuchungen stellen muß. Die erste Schwierigkeit liegt bereits in der Enteiweißung. Es handelt sich bei diesen Methoden mehr um ein qualitatives Abschätzen als um eine quantitative Bestimmung.

Da es sich in unseren Untersuchungen aber niemals um absolute Werte handelt, sondern stets nur um Vergleichsdaten, so erweist sich diese Methode für all diese Zwecke als ausreichend, wobei wir nur stets an die Fehlerquellen denken müssen. Solange wir keine verläßlichere Methode in Händen haben, wird es immerhin besser sein, nach dieser Methode zu arbeiten, als auf diesbezügliche Untersuchungen zu verzichten.

Methode von *Folin* und *Denis*. Das enteiweißte Filtrat aus 5 cm^3 Blut wird möglichst schnell auf ein Volum von 5 cm^3 eingeengt. Man fügt 4 cm^3 einer 0·1%igen Lithiumcarbonatlösung, 8 Tropfen einer 3%igen Silberlactatlösung, 2 Tropfen Magnesiummixtur und 15 Tropfen Ammoniak hinzu. Man zentrifugiert den Niederschlag scharf ab, gießt die überstehende, klare Flüssigkeit ab und zerlegt den Silberrückstand mit Schwefelwasserstoffwasser in

der Hitze. Man verjagt den überschüssigen Schwefelwasserstoff durch Erhitzen am Wasserbad.

Man fügt nun 2 cm^3 Harnsäureagens (100 g wolframsaures Natrium, 80 cm^3 einer 85%igen Phosphorsäure und 750 cm^3 Wasser werden während drei bis vier Stunden am Rückflußkühler gekocht und nach dem Erkalten auf 1 l mit Wasser aufgefüllt), 25 cm^3 einer gesättigten Natriumcarbonatlösung hinzu. Man füllt mit Wasser auf ein bestimmtes Volumen auf, läßt 15 Minuten stehen und vergleicht nun entweder mit der Standardlösung im *Dubosq-* oder mit dem Vergleichskeil des *Authenried*schen Apparates. Die Standardlösung 1 mg% Acidum uricum purissimum.

Die Bestimmung des Gesamtcholesterins. 1. Verseifung mit Natronlauge, 2. Trocknung mit Natrium sulfuricum siccum, 3. Extraktion Soxhlet mit Alkohol, Äther, Chloroform durch je 24 Stunden, 4. Einengen der vereinigten Extrakte, 5. Bestimmung des Cholesterins entweder gravimetrisch nach *Windaus* durch Fällung mit Digitonin oder colorimetrisch nach *Authenried* (*Richter*: Wiener Archiv 1921).

Tabellenanhang.

a) Allgemeiner Teil.

TABELLE I.

Cholesterinbestimmung des Blutes.

Krankheitstypus	Fall 1	2	3	4	5
Urticaria	0·1072 (0·1064)	0·0847 (0·0821)	0·0946	—	—
Pruritus	0·0984	0·0874	0·1246 (0·1300)	0·1264	—
Ekzeme	0·1246 (0·1300)	0·0982	0·0729	0·1540 (0·1572)	0·1169 (0·1146)
Prurigo	0·1438	0·3463	—	—	—
Psoriasis	0·086	0·106 (0·043)	0·138	0·1472	—
Seborrhoe (Akne vulgaris + Defluvium capilitii)	0·0626	0·642	0·1924	0·0642	0·1140
Rosacea	0·1385 (schwere Seborrhoe)	0·0576 (0·0502)	0·1103 (0·1164)	0·671 (0·682)	—
Angioneurotisches Ödem, Typus *Quincke*	0·0672 (0·0698)	—	—	—	—
Sklerodermie	0·0728 (0·700)	0·0721	—	—	—
Raynaud	0·0724	0·0624	—	—	—
Erythema exsudativum multiforme mit Peliosis rheumatica	0·0984 (0·0972	—	—	—	—
Lichen *Vidal*	0·0649 (0·0681)	—	—	—	—
Xanthom	0·1628	0·1286	0·1742	0·0721	—
Lipomatosis dolorosa	0·2466	—	—	—	—
Erythema nodosum	0·1423	—	—	—	—
Lupus erythematosus	0·1562 (0·1500) 0·1274	—	—	—	—

TABELLE I.

Cholesterinbestimmung des Blutes.

6	7	8	9	10	11	12	13
—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—
0·0624 (0·0614)	0·0849	0·1119 (0·1146)	0·124	0·1266	0·1524	0·096	0·1064
—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—

TABELLE II.

Harnsäurebestimmung des Blutes.

Krankheitstypus	Fall 1	2	3
Urticaria	5·29 (5·18)	4·64 (4·89)	3·72
Pruritus	5·68 (5·41)	5·64 (5·24)	5·76 (5·89)
Ekzem	5·65 (5·80)	5·76 (5·89)	4·29
Prurigo	6·70 (6·45)	2·463	—
Psoriasis	4·02 (4·14)	3·74 (3·62)	1·43
Seborrhoe (Acne vulgaris + Defluvium capilitii)	3·68 (3·72)	3·46 (3·19)	3·68
Acne rosacea	1·294	5·59 (5·40)	2·64 (2·14)
Angioneurotisches Ödem, Typus *Quincke*	1·72 (1·82)	—	—
Sklerodermie	2·74 (2·15)	4·82	—
Raynaud	4·24 (4·00)	4·29 (4·14)	6·82
Erythema exsudativum multiforme mit Peliosis rheumatica	3·26 (3·14)	—	—
Lichen Vidal	3·26 (3·14)	—	—
Xanthom	6·0	1·93	2·24
Lipomatosis dolorosa	4·5 (4·14)	—	—
Erythema nodosum	6·28	—	—
Lupus erythematosus	8·94 (8·70) 6·24 (6·57)	—	—
Lymphogranulomatosis cutis	12·74 (12·61)	—	—

	Fall 4	5	6
Urticaria	—	—	—
Pruritus	5·65 (5·80)	12·74 (12·61)	2·04
Ekzem	3·64 (3·80)	3·24 (3·57)	5·0 (4·90)
Prurigo	—	—	—
Psoriasis	2·106	2·354	—
Seborrhoe (Acne vulgaris + Defluvium capilitii)	4·28 (4·10)	3·26 (3·14)	2·07 (2·00)

Krankheitstypus	Fall 4	5	6
Acne rosacea	2·34 (2·5)	—	—
Angioneurotisches Ödem, Typus *Quincke*	—	—	—
Sklerodermie	—	—	—
Raynaud	—	—	—
Erythema exsudativum multiforme mit Peliosis rheumatica	—	—	—
Lichen Vidal	—	—	—
Xanthom	4·82	—	—
Lipomatosis dolorosa	—	—	—
Erythema nodosum	—	—	—
Lupus erythematosus	—	—	—
Lymphogranulomatosis cutis	—	—	—

	Fall 7	8	9
Urticaria	—	—	—
Pruritus	—	—	—
Ekzem	7·98 (7·40)	—	—
Prurigo	—	—	—
Psoriasis	—	—	—
Seborrhoe (Acne vulgaris + Defluvium capilitii)	4·28 (4·10)	6·8 (6·1)	2·84 (2·76)
Acne rosacea	—	—	—
Angioneurotisches Ödem, Typus *Quincke*	—	—	—
Sklerodermie	—	—	—
Raynaud	—	—	—
Erythema exsudativum multiforme mit Peliosis rheumatica	—	—	—

Krankheitstypus	Fall 7	8	9
Lichen Vidal	—	—	—
Xanthom	—	—	—
Lipomatosis dolorosa	—	—	—
Erythema nodosum	—	—	—
Lupus erythematosus	—	—	—
Lymphogranulomatosis cutis	—	—	—

	Fall 10	11	12	13	14
Urticaria	—	—	—	—	—
Pruritus	—	—	—	—	—
Ekzem	—	—	—	—	—
Prurigo	—	—	—	—	—
Psoriasis	—	—	—	—	—
Seborrhoe (Acne vulgaris + Defluvium capilitii)	1·09	2·485	1·423	1·793	1·74
Acne rosacea	—	—	—	—	—
Angioneurotisches Ödem, Typus *Quincke*	—	—	—	—	—
Sklerodermie	—	—	—	—	—
Raynaud	—	—	—	—	—
Erythema exsudativum multiforme mit Peliosis rheumatica	—	—	—	—	—
Lichen Vidal	—	—	—	—	—
Xanthom	—	—	—	—	—
Lipomatosis dolorosa	—	—	—	—	—
Erythema nodosum	—	—	—	—	—
Lupus erythematosus	—	—	—	—	—
Lymphogranulomatosis cutis	—	—	—	—	—

TABELLE III.

Kalkbestimmung im Blut.

Krankheitstypus	Fall 1		Fall 2	
	Kalk	Kalkionen	Kalk	Kalkionen
Urticaria	14·79 (14·28)	—	51·64 (51·84)	4·46 (4·59)
Pruritus	14·06 (14·24)	2·56	14·79 (14·18)	0·097
Ekzeme	20·74 (20·64)	—	—	—
Prurigo	40·79	2·34	—	—
Psoriasis	—	—	—	—
Seborrhoe (Acne vulgaris + Defluvium capilitii)	24·54 (24·72)	2·84	32·74 (32·89)	4·68 (4·00)
Acne rosacea	—	—	30·72 (30·08)	—
Angioneurotisches Ödem, Typus *Quincke*	20·08 (20·17)	—	—	—
Sklerodermie	26·94 (26·56)	—	36·29	—
Raynaud	—	—	23·64 (23·50)	—
Erythema exsudativum multiforme mit Peliosis rheumatica	14·70 (14·82)	—	—	—
Lichen Vidal	50·68	5·04 (5·0)	—	—
Xanthom	16·54	—	—	—
Lipomatosis dolorosa	24·6	2·34 (2·40)	—	—
Erythema nodosum	40·56	2·22	—	—
Lupus erythematosus	24·29 (24·14) 45·69	3·27	—	—

Krankheitstypus	Fall 3		Fall 4	
	Kalk	Kalkionen	Kalk	Kalkionen
Urticaria	20·64	—	—	—
Pruritus	—	—	20·74	—
			(20·64)	
Ekzeme	23·74	2·42	14·34	2·24
	(23·69)	(2·42)	(14·49)	(2·24)
Prurigo	—	—	—	—
Psoriasis	—	—	—	—
Seborrhoe (Acne vulgaris + Defluvium capilitii)	14·59	—	49·72	6·78
	(14·68)		(49·56)	(6·70)
Acne rosacea	40·97	2·22	14·72	—
	(40·64)	(2·22)	(10·98)	
Angioneurotisches Ödem, Typus *Quincke*	—	—	—	—
Sklerodermie	—	—	—	—
Raynaud	40·29	2·22	—	—
Erythema exsudativum multiforme mit Peliosis rheumatica	—	—	—	—
Lichen Vidal	—	—	—	—
Xanthom	24·68	—	36·29	—
	(24·24)			
Lipomatosis dolorosa	—	—	—	—
Erythema nodosum	—	—	—	—
Lupus erythematosus	—	—	—	—

	Fall 5		Fall 6	
Urticaria	—	—	—	—
Pruritus	—	—	—	—
Ekzeme	20·72	—	—	—
	(20·68)			
Prurigo	—	—	—	—
Psoriasis	—	—	—	—
Seborrhoe (Acne vulgaris + Defluvium capilitii)	45·62	—	4·24	—
	(45·17)			
Acne rosacea	—	—	—	—

Krankheitstypus	Fall 5		Fall 6	
	Kalk	Kalkionen	Kalk	Kalkionen
Angioneurotisches Ödem, Typus *Quincke*	—	—	—	—
Sklerodermie	—	—	—	—
Raynaud	—	—	—	—
Erythema exsudativum multiforme mit Peliosis rheumatica	—	—	—	—
Lichen Vidal	—	—	—	—
Xanthom	—	—	—	—
Lipomatosis dolorosa	—	—	—	—
Erythema nodosum	—	—	—	—
Lupus erythematosus	—	—	—	—

	Fall 7		Fall 8		Fall 9	
	Kalk	Kalkionen	Kalk	Kalkionen	Kalk	Kalkionen
Urticaria	—	—	—	—	—	—
Pruritus	—	—	—	—	—	—
Ekzeme	44·64	3·96 (3·84)	—	—	—	—
Prurigo	—	—	—	—	—	—
Psoriasis	—	—	—	—	—	—
Seborrhoe (Acne vulgaris + Defluvium capilitii)	—	—	—	—	14·92 (14·81)	3·62 (3·79)
Acne rosacea	—	—	—	—	—	—
Angioneurotisches Ödem, Typus *Quincke*	—	—	—	—	—	—
Sklerodermie	—	—	—	—	—	—
Raynaud	—	—	—	—	—	—
Erythema exsudativum multiforme mit Peliosis rheumatica	—	—	—	—	—	—
Lichen Vidal	—	—	—	—	—	—
Xanthom	—	—	—	—	—	—
Lipomatosis dolorosa	—	—	—	—	—	—
Erythema nodosum	—	—	—	—	—	—
Lupus erythematosus	—	—	—	—	—	—

TABELLE IV.

Reststickstoffbestimmung.

Krankheitstypus	Fall 1	2	3	4
Urticaria	14·72 (14·8)	14·38 (14·20)	—	—
Pruritus	45·64	—	—	—
Ekzem	—	—	—	—
Prurigo	—	48·43	—	—
Psoriasis	46·82 (46·72)	19·27 (19·38)	30·5	44·5
Seborrhoe (Acne vulgaris + Defluvium capilitii)	—	—	45·64	—
Acne rosacea	Im Serum: 34·6	—	—	Im Serum: 20·98 (20·56)
Angioneurotisches Ödem	98·54 (98·21)	—	—	98·54 (98·21)
Sklerodermie	14·72	—	—	—
Raynaud	46·72 (46·84)	27·48	56·0	—
Erythema exsudativum multiforme mit Peliosis rheumatica	15·72 (15·61)	—	—	—
Xanthom	—	37·0	—	14·72
Lipomatosis dolorosa	14·74	—	—	—
Erythema nodosum	15·24	—	—	—
Lupus erythematodes	Im Gesamtblut: 29·64 (29·14) Im Serum: 15·79	—	—	Im Gesamtblut: 29·64 (29·14) Im Serum: 15·79
Lymphogranulomatosis cutis	Im Gesamtblut: 17·94 (18·9) Im Plasma: 31·4	—	—	—

TABELLE IV.

Reststickstoffbestimmung.

5	6	10	11	12	13	14
—	—	—	—	—	—	—
—	46·6	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—
Im Serum: 46·0	—	—	—	—	—	—
—	—	36	53·4	53·0	In 100 g Serum: 45	Im Serum: 38
—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—

TABELLE V.

Chloridbestimmung.

Krankheitstypus	Fall 1	2	3	4
Urticaria	0·362 (0·362)	0·346 (0·346)	0·362	—
Pruritus	0·324 (0·324)	0·400	0·364 (0·372)	0·362 (0·358)
Ekzeme	0·362 (0·358)	0·364 (0·372)	0·364	—
Prurigo	0·360	—	—	—
Psoriasis	0·352	—	0·86	0·71
Seborrhoe (Acne vulgaris + Defluvium capilitii)	0·366	0·409 (0·409)	0·340 (0·340)	0·342 (0·342)
Acne rosacea	0·586	0·362 (0·360)	0·324 (0·324)	—
Angioneurotisches Ödem	0·724 (0·724)	—	—	—
Sklerodermie	0·352 (0·352)	0·368	—	—
Raynaud	—	0·342	Im Gesamtblut: 0·340	—
Erythema exsudativum multiforme mit Peliosis rheumatica	0·346 (0·346)	—	—	—
Lichen Vidal	0·36 (0·36)	—	—	—
Xanthom	—	—	—	0·368
Lipomatosis dolorosa	0·346 (0·346)	—	—	—
Erythema nodosum	0·362	—	—	—
Lupus erythematodes	Im Gesamtblut: 0·362 (0·362) bzw. 0·372	—	—	—
Lymphogranulomatosis cutis	Im Gesamtblut: 0·3926 (0·3920) Im Plasma: 0·615	—	—	—

Krankheitstypus	Fall 5	6	7	8
Urticaria	—	—	—	—
Pruritus	—	0·67	—	—
Ekzeme	— —	—	0·428 (0·428)	—
Prurigo	—	—	—	—
Psoriasis	0·59	—	—	—
Seborrhoe (Acne vulgaris + Defluvium capilitii)	0·360 (0·360)	0·624 (0·624)	0·364	0·306
Acne rosacea	—	—	—	—
Angioneurotisches Ödem	—	—	—	—
Sklerodermie	—	—	—	—
Raynaud	—	—	—	—
Erythema exsudativum multiforme mit Peliosis rheumatica	—	—	—	—
Lichen Vidal	—	—	—	—
Xanthom	—	—	—	—
Lipomatosis dolorosa	—	—	—	—
Erythema nodosum	—	—	—	—
Lupus erythematodes	—	—	—	—
Lymphogranulomatosis cutis	—	—	—	—

	Fall 9	10	11	12	13	14
Urticaria	—	—	—	—	—	—
Pruritus	—	—	—	—	—	—
Ekzeme	—	—	—	—	—	—
Prurigo	—	—	—	—	—	—
Psoriasis	—	—	—	—	—	—
Seborrhoe (Acne vulgaris + Defluvium capilitii)	0·368 (0·379)	0·49	0·69	0·61	0·53	0·64

Krankheitstypus	Fall 9	10	11	12	13	14
Acne rosacea	—	—	—	—	—	—
Angioneurotisches Ödem	—	—	—	—	—	—
Sklerodermie	—	—	—	—	—	—
Raynaud	—	—	—	—	—	—
Erythema exsudativum multiforme mit Peliosis rheumatica	—	—	—	—	—	—
Lichen Vidal	—	—	—	—	—	—
Xanthom	—	—	—	—	—	—
Lipomatosis dolorosa	—	—	—	—	—	—
Erythema nodosum	—	—	—	—	—	—
Lupus erythematodes	—	—	—	—	—	—
Lymphogranulomatosis cutis	—	—	—	—	—	—

TABELLE VI.

Normalwerte.

	Im Gesamtblut	Im Serum
Blutkörperchenvolumen	43—45%	
Wasser	72—75 *g*%	88—92 *g*%
Reststickstoff	10—20 *mg*%	20—30 *mg*%
Zucker	74—80 *mg*%	130—150 *mg*%
Harnsäure	1—3 *mg*%	2—5 *mg*%
Chloride	0·325—0·350 *g*%	0·620—0·650 *g*%
Cholesterin	0·060—0·070 *g*%	
Kalk	um 20·2	
Calciumionen	2·2	

TABELLE VII.

Zuckerbestimmung.

Krankheitstypus	Fall 1	2	3
Urticaria	95·79 (95·24)	82·67 (82·14)	95·78 (95·64)
Pruritus	114·79	82·79 (82·19)	80·64 (80·64)
Ekzem	74·29 (74·36)	80·64 (80·84)	70·21 (70·44)
Prurigo	70·98 (76·64)	63·85	—
Psoriasis	150·46	—	—
Seborrhoe (Acne vulgaris + Defluvium capilitii)	90·68 (90·14)	92·84 (92·41)	—
Acne rosacea	—	114·59 (114·67)	72·38 (72·49)
Sklerodermie	—	92·56 (92·79)	—
Raynaud	80·39	—	Im Gesamtblut: 83·47 (83·72) Im Serum: 163·29 (163·40) In den Blutkörperchen berechnet: 0
Erythema exsudativum multiforme mit Peliosis rheumatica	80·119 (80·29)	—	—
Lichen Vidal	80·74 (81·19)	—	—
Xanthom	80·38	46·4	—
Lipomatosis dolorosa	120·74 (120·60)	—	—
Erythema nodosum	100·45	—	—
Lupus erythematodes	Im Gesamtblut: 92·54 (92·10) bzw. 100·39	—	—

Krankheitstypus	Fall 4	5	6
Urticaria	—	—	—
Pruritus	74·29 (74·36)	—	—
Ekzem	84·6 (84·0)	160·54 (160·98)	200·29 (200·49)
Prurigo	—	—	—
Psoriasis	78·43	64·65	—
Seborrhoe (Acne vulgaris + Defluvium capilitii)	80·74 (80·50)	82·74 (82·98)	—
Acne rosacea	150·62 (150·87)	—	—
Sklerodermie	—	—	—
Raynaud	—	—	—
Erythema exsudativum multiforme mit Peliosis rheumatica	—	—	—
Lichen Vidal	—	—	—
Xanthom	92·56	—	—
Lipomatosis dolorosa	—	—	—
Erythema nodosum	—	—	—
Lupus erythematodes	—	—	—

	Fall 7	8	9	11
Urticaria	—	—	—	—
Pruritus	—	—	—	—
Ekzem	120·69 (120·24)	120·54	75·48	—

Krankheitstypus	Fall 7	8	9	11
Prurigo	—	—	—	—
Psoriasis	—	—	—	—
Seborrhoe (Acne vulgaris + Defluvium capilitii)	—	70·28	120·64 (120·98)	72·8
Acne rosacea	—	—	—	—
Sklerodermie	—	—	—	—
Raynaud	—	—	—	—
Erythema exsudativum multiforme mit Peliosis rheumatica	—	—	—	—
Lichen Vidal	—	—	—	—
Xanthom	—	—	—	—
Lipomatosis dolorosa	—	—	—	—
Erythema nodosum	—	—	—	—
Lupus erythematodes	—	—	—	—

TABELLE VIII.

Wasserbestimmung im Blut.

Krankheitstypus	Fall 1	Fall 2	Fall 3	
Ekzem	—	—	im Gesamtblut	81·54
			im Serum	94·54
			auf die Blutkörperchen berechnet	62·50
Raynaud	—	—	im Gesamtblut	79·54
			im Serum	90·28
			auf die Blutkörperchen berechnet	51·2
Lupus erythematodes	—	—	im Serum	90·64

TABELLE IX.

Blutkörperchenvolumbestimmung.

Krankheitstypus	Fall 1	2	3
Urticaria	44·4 (44·0)	43·3 (43·0)	45·0 (45·0)
Pruritus	46	45·0 (45·0)	—
Ekzem	46·3 (46)	—	40
Prurigo	40·0 (40·0)	—	—
Psoriasis	42·2	43·7	—
Seborrhoe (Acne vulgaris + Defluvium capilitii)	42·4 (42·4)	42·6 (42·0)	41·6 (41·0)
Acne rosacea	—	40·7 (40·0)	40·0 (40·0)
Angioneurotisches Ödem	46·7 (46·1)	—	—
Sklerodermie	43·6 (43·2)	42·4	—
Raynaud	43·0 (43·0)	41·7 (42·3)	49·0 (49·0)
Erythema exsudativum multiforme mit Peliosis rheumatica	45·2 (45·1)	—	—
Lichen Vidal	40·4 (40·4)	—	—
Xanthom	43·0 (43·0)	—	45·6
Lipomatosis dolorosa	44·6	—	—
Erythema nodosum	42·0 (42·0)	—	—
Lupus erythematodes	Im Gesamtblut: 44·6 (44·1)	—	—
	Im Serum: 45·0	—	—
Lymphogranulomatosis cutis	42·7	—	—

TABELLE IX.

Blutkörperchenvolumbestimmung.

4	5	6	7	8
—	—	—	—	—
46·3 (46·0)	—	—	—	—
42·9 (42·1)	45·2 (45)	45·6 (45·2)	45·6 (45·9)	—
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—
42·6 (42·6)	36·8 (37·1)	43·9 (43·1)	46·5 (46·0)	42·5 (42·8)
42·5 (42·0)	—	—	—	—
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—
42·4	—	—	—	—
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—

b) Klinischer Teil.

TABELLE X.

Psoriasis.

	Fall 1		2	
Blutkörperchenvolumen	42·2		43·7	
Reststickstoff	46·82	(46·72)	19·27	(19·38)
Zucker	150·46		—	
Harnsäure	4·02	(4·14)	3·74	(3·62)
Chloride	0·352		—	
Cholesterin	—		—	

	Fall 3	4	5
Blutkörperchenvolumen	—	—	—
Reststickstoff	30·5	44·5	46·0
Zucker	—	78·43	64·65
Harnsäure	1·43	2·106	2·354
Chloride	0·86	0·71	0·59
Cholesterin	0·086	0·106	0·138

TABELLE X*a*.

Blutuntersuchung vom 21. XI. 1921, nüchtern.

Fall 6

	Blutkörperchenvolumen	H_2O	Zucker	Rest N	Na Cl
Gesamtblut	43·0 (43·0)	81·47 (81·34)	**120·00** (120·46)	—	—
Serum	—	90·46 (90·46)	—	14·57	0·560
Blutkörperchen	—	**69·39**	—	—	—

	Ca O	Ca	K	Harnsäure	Cholesterin
Gesamtblut	**9·38** (9·46)	—	—	—	—
Serum	—	2·22	0·0846	**6·27**	**0·1472**
Blutkörperchen	—	—	—	—	—

Quellung der Blutkörperchen. Erhöhung von Zucker, Harnsäure und Gesamtcholesterin. Der Gesamtkalk ist deutlich vermindert, während die Calciumionen normal sind. Reststickstoff normal, daher kein Anhaltspunkt für eine Störung der Nierenfunktion.

TABELLE X*b*.

Harnanalysen (Purinfreie Tage).

Datum XI. 1921	Harnmenge	Stickstoff %	Stickstoff absolut	Harnsäure %	Harnsäure absolut
16./17.	?	0·725	—	0·0208	—
17./18.	?	0·876	—	0·0362	—
18./19.	875	0·900	7·875	0·035	0·306
19./20.	1125	0·884	8·84	0·04	0·50
20./21.	1000	0·94	9·40	0·04	0·400

Die Zahlen für Harnsäure und Stickstoff scheinen normal zu sein. Die Gesamtharnmenge vom 21. XI. ist auffallend niedrig.

TABELLE X*c*.

(Purinbelastung.)

Datum XI. 1921	Harnmenge	Stickstoff %	Stickstoff absolut	Harnsäure %	Harnsäure absolut
21./22.	625	1·46	9·12	0·06	0·375
22./23.	1375	0·80	11·00	0·07	0·962
23./24.	1200	0·94	11·28	0·10	1·200
24./25.	wurde kein Harn geschickt.				

TABELLE X*d*.

(Purinfreie Tage.)

Datum XI. 1921	Harnmenge	Stickstoff %	Stickstoff absolut	Harnsäure %	Harnsäure absolut
25./26.	?	0·99	—	0·09	—
26./27.	1200	1·24	14·88	0·07	0·84
27./28.	1250	1·46	18.25	0·08	1·00
28./29.	1600	0·87	13·92	0·07	1:12
29./30.	1000	0·70	7·00	0·07	0·70

TABELLE XI.

Erythema nodosum.

Blutkörperchenvolumen	42·0	(42·0)
Reststickstoff	15·24	
Zucker	100·45	
Harnsäure	6·28	
Chloride	0·362	
Cholesterin	0·1423	
Kalk	40·56	
Calciumionen	2·22	

TABELLE XII.

Pruritus.

	Fall 1	2	3
Blutkörperchenvolumen	46	45·0 (45·0)	—
Reststickstoff	45·64	—	—
Zucker	114·79	82·79 (82·19)	80·64 (80·64)
Harnsäure	5·68 (5·41)	5·64 (5·24)	5·76 (5·89)
Chloride	0·324 (0·324)	0·400	0·364 (0·372)
Cholesterin	0·0984	0·0874	—
Kalk	14·06 (14·24)	14·79 (14·18)	—
Calciumionen im Hirudinplasma	2·56	2·29 (2·34)	—
Kalium	—	0·097	

	Fall 4	5	6
Blutkörperchenvolumen	46·3 (46·0)	—	—
Reststickstoff	—	—	46·6
Zucker	74·29 (74·36)	—	—
Harnsäure	5·65 (5·80)	12·74 (12·61)	2·04
Chloride	0·362 (0·358)	—	0·67
Cholesterin	0·1246 (0·1300)	—	0·1264
Kalk	20·74 (20·64)	—	—
Calciumionen im Hirudinplasma	—	—	—
Kalium	—	—	—

TABELLE XIII.

Prurigo.

	Fall 1	2
Blutkörperchenvolumen	40·00 (40·0)	—
Reststickstoff	—	48·43
Zucker	70·98 (76·64)	63·85
Harnsäure	6·70 (6·45)	2·463
Chloride	0·360	—
Cholesterin	0·1438	0·3463
Kalk	40·79	—
Calciumionen	2·34	—

TABELLE XIV.

Seborrhoe (Acne vulgaris, Defluvium capilitii).

	Fall 1	2	3
Blutkörperchenvolumen	42·4 (42·4)	42·6 (42·0)	41·6 (41·0)
Reststickstoff	—	—	45·64
Zucker	90·68 (90·14)	92·84 (92·41)	—
Harnsäure	3·68 (3·72)	3·46 (3·19)	3·68
Chloride	0·366	0·409 (0·409)	0·340 (0·340)
Cholesterin	0·0626	0·0642	0·1924
Kalk im Hirudinplasma	24·54 (24·72)	32·74 (32·89)	—
Kalk	—	—	14·59 (14·68)
Calciumionen	2·84	—	—
Calciumionen im Plasma	—	4·68 (4·00)	—

	Fall 4	5	6
Blutkörperchenvolumen	42·6 (42·6)	36·8 (37·1)	43·9 (43·1)
Reststickstoff	—	—	—
Zucker	80·74 (80·50)	82·74 (82·98)	—
Harnsäure	4·28 (4·10)	3·26 (3·14)	2·07 (2·00)
Chloride	0·342 (0·342)	0·360 (0·360)	0·624 (0·624)
Cholesterin	0·0642	0·1140 (0·1140)	0·0624 (0·0614)
Kalk im Hirudinplasma	49·72 (49·56)	—	—
Kalk	— —	45·62 (45·17)	4·24 (4·86)
Calciumionen	—	—	—
Calciumionen im Plasma	6·78 (6·70)		

	Fall 7	8	9
Blutkörperchenvolumen	46·5 (46·0)	42·5 (42·8)	—
Reststickstoff	—	—	—
Zucker	—	70·28	120·64 (120·98)
Harnsäure	4·28 (4·10)	6·8 (6·1)	2·84 (2·76)
Chloride	0·364	0·306	0·368 (0·379)
Cholesterin	0·0849	—	0·1119 (0·1146)
Kalk im Hirudinplasma	—	—	—
Kalk	—	—	14·92 (14·81)
Calciumionen	—	—	3·62 (3·79)
Calciumionen im Plasma	—	—	—

	Fall 10	11	12	13	14
Blutkörperchenvolumen	—	—	—	—	—
Reststickstoff	36	53·4	53·0	In 100 g Serum: 45	Im Serum: 38
Zucker	—	72·8	—	—	—
Harnsäure	1·09	2·485	1·423	1·793	1·74
Chloride	0·49	0·69	0·61	0·53	0·64
Cholesterin	0·124	0·1266	0·1524	0·096	0·1064
Kalk im Hirudinplasma	—	—	—	—	—
Kalk	—	—	—	—	—
Calciumionen	—	—	—	—	—
Calciumionen im Plasma	—	—	—	—	—

TABELLE XV.

Acne rosacea.

	Fall 1	2	3	4
Blutkörperchenvolumen	—	40·7 (40·0)	40·0 (40·0)	42·5 (42·0)
Reststickstoff	Im Serum: 34·6	—	—	Im Serum: 20·98 (20·56)
Zucker	—	114·59 (114·67)	72·38 (72·49)	150·62 (150·87)
Harnsäure	1·294	5·59 (5·40)	2·64 (2·14)	2·34 (2·5)
Chloride	0·586	0·362 (0·360)	0·324 (0·324)	—
Cholesterin	0·1385	0·0576 (0·0502)	0·1103	0·0671 (0·0682)
Kalk	—	30·72 (30·08)	40·97 (40·64)	14·72 (10·98)
Calciumionen	—	—	2·22 (2·22)	—
Kalium	—	—	0·048 (0·052)	—

TABELLE XVI.

Ekzematose.

	Fall 1	2	3
Blutkörperchenvolumen	46·3 (46)	—	40
Reststickstoff	—	—	—
Zucker	74·29 (74·36)	80·64 (80·84)	Im Gesamtblut: 70·21 (70·44)
Harnsäure	5·65 (5·80)	5·76 (5·89)	4·29
Chloride	0·362 (0·358)	0·364 (0·372)	0·364
Cholesterin	0·1246 (0·130)	—	0·0982
Kalk	20·74 (20·64)	—	23·47 (23·69)
Calciumionen	—	—	2·42 (2·42)
Wasser im Gesamtblut	—	—	81·54
Wasser im Serum	—	—	94·54
Wasser, auf die Blutkörperchen berechnet	—	—	62·50
Calciumoxyd	—	—	—
Zucker im zentrifugiert-defibrinierten Serum	—	—	—
Harnsäure im defibrinierten Gesamtblut	—	—	—

TABELLE XVI.

Ekzematose.

4	5	6	7
42·9 (42·1)	45·2 (45)	45·6 (45·2)	45·6 (45·9)
—	—	—	—
84·6 (84·0)	160·54 (160·98)	200·29 (200·49)	120·69 (120·24)
3·64 (3·80)	3·24 (3·57)	—	7·98 (7·40)
—	—	—	0·428 (0·428)
0·0729	0·1540 (0·1572)	—	0·1169 (0·1146)
14·34 (14·49)	—	—	44·64
2·24 (2·24)	—	—	3·96 (3·84)
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
—	20·72 (20·68)	—	—
—	—	350·10 (350·20)	—
—	—	5·0 (4·909)	—

TABELLE XVII.

Angioneurotisches Ödem.

	30. XI. 1920	6. XII. 1920
Blutkörperchenvolumen	46·7 (46·1)	47·0
Reststickstoff	98·54 (98·21)	—
Harnsäure	—	1·72 (1·82
Chloride	0·724 (0·724)	—
Cholesterin	—	0·0672 (0·0698)
Kalk	—	20·08 (20·17)

TABELLE XVIII.

Lymphogranulomatosis cutis.

Blutkörperchenvolumen	42·7
Reststickstoff	17·94 (18·9)
Harnsäure	12·74 (12·61)
Gesamtchloride	0·3926 (0·3920)
Freie Chloride	0·3521 (0·3520)
Reststickstoff im Plasma	31·4
Harnsäure im Plasma	22·1
Freie Chloride im Plasma	0·615

TABELLE XIX.

Sklerodermie.

	Fall 1	2
Blutkörperchenvolumen	43·6 (43·2)	42·4
Reststickstoff	—	14·72
Zucker	—	92·56 (92·79)
Harnsäure	2·74 (2·15)	4·82
Chloride	0·352 (0·352)	0·368
Cholesterin	0·0728 (0·700)	0·0721
Kalk	26·94 26·56)	36·29

TABELLE XX.

Erythema exsudativum multiforme mit Peliosis rheumatica.

Blutkörperchenvolumen	45·2	(45·1)
Reststickstoff	15·72	(15·61)
Zucker	80·119	(80·29)
Harnsäure	3·26	(3·14)
Chloride	0·346	(0·346)
Cholesterin	0·0984	(0·0972)
Calcium	14·70	(14·82)

TABELLE XXI.

Lichen Vidal.

Blutkörperchenvolumen	40·4	(40·4)
Zucker	80·74	(81·19)
Harnsäure	3·26	(3·14)
Chloride	0·36	(0·36)
Cholesterin	0·0649	(0·0681)
Kalk im Plasma	50·68	
Calciumionen	5·04	(5·0)

TABELLE XXII.

Xanthom.

	Fall 1	2	3	4
Blutkörperchenvolumen	43·0 (43·0)	—	45·6	42·4
Reststickstoff	—	37	—	14·72
Zucker	80·38	46·4	—	92·56
Harnsäure	6·0	1·93	2·24	4·82
Chloride	—	—	—	0·368
Cholesterin	0·1628	0·1286	0·1742	0·0721
Kalk	16·54	—	24·68 (24·24)	36·29
Calciumionen	—	—	2·40	—

TABELLE XXIII.

Raynaud.

	Fall 1	2	3
Blutkörperchenvolumen	43·0 (43·0)	41·7 (42·3)	49·0 (49·0)
Reststickstoff	46·72 (46·84)	27·48	56·0
Zucker	80·39	—	Im Gesamtblut: 83·47 (83·72)
Harnsäure	4·24 (4·00)	4·29 (4·14)	6·82
Chloride	—	0·342	0·340
Cholesterin	0·0724	0·0624	—
Kalk	—	23·64 (23·50)	40·29
Calciumionen	—	—	2·22
Wasser im Gesamtblut	—	—	79·52
Wasser im Serum	—	—	90·28
Wasser in den Blutkörperchen	—	—	51·2
Zucker im Serum	—	—	163·29 (163·40)
Zucker in den Blutkörperchen	—	—	—

TABELLE XXIV.

Lipomatosis dolorosa.

Blutkörperchenvolumen	44·6	
Reststickstoff	14·74	
Zucker	120·74	(120·60)
Harnsäure	4·5	(4·14)
Chloride	0·346	(0·346)
Cholesterin	0·2466	
Kalk im Plasma	24·6	
Calciumionen	2·34	(2·40)
Kalium	3·07	(3·21)

TABELLE XXV

Urticaria.

	Fall 1	2	3
Blutkörperchenvolumen . .	44·4	43·3	45·0
	(44·0)	(43·0)	(45·0)
Reststickstoff	14·72	14·38	—
	(14·8)	(14·2)	
Zucker	95·79	82·67	95·78
	(95·24)	(82·14)	(95·64)
Harnsäure	5·29	4·64	3·72
	(5·18)	(4·89)	
Chloride	0·362	0·346	0·362
	(0·362)	(0·346)	
Cholesterin	0·1072	0·0847	0·0946
	(0·1064)	(0·0821)	
Kalk	14·79	51·64	20·64
	(14·28)	(51·84)	
Calciumionen im Plasma .	—	4·46	—

TABELLE XXVI.

Lupus erythematodes.

	25. XI. 1920		3. V. 1921	
	Im Gesamtblut	Im Serum	Im Gesamtblut	Im Serum
Blutkörperchenvolumen	44·6	—	—	45·0
	(44·1)			
Reststickstoff	29·64	—	—	15·79
	(29·14)			
Zucker	92·54	—	100·39	—
	(92·10)			
Harnsäure	8·94	—	6·24	—
	(8·70)		(6·57)	
Chloride	0·362	—	0·372	—
	(0·362)			
Cholesterin	0·1562	—	0·1274	—
	(0·1500)			
Kalk	24·29	—	—	45·69
	(24·14)			
Calciumionen	—	—	—	3·27
Wasser	—	—	—	15·79

TABELLE XXVI *a*.

I. Stoffwechselversuch.

		Vor dem Versuch	Purinfreie Kost	Purinreiche Kost		
		26. XI.	10. XII.	17. XII.	23. XII.	28. XII.
Harnstoff	. . %	—	0·88	1·2	1·30	1·19
„	absolut	18·71	5·28	8·88	8·84	8·09
Harnsäure	. . %	—	0·0361	0·110	0·12	0·188
„	absolut	0·50	0·224	0·814	0·816	1·278

TABELLE XXVI *b*.

II. Stoffwechselversuch.

Absolute Werte	Vor dem Versuch	Purinfreie Kost			Purinreiche Kost		
	3. V.	5. V.	6. V.	8. V.	9. V.	10. V.	11. V.
Harnstoff	11·30	13·81 (16·98)	12·61	15·26	19·63	19·79	15·49
Harnsäure	0·20	0·34 (0·296)	0·296	0·46	0·672	0·482	0·57

27.A.332.
Stoffwechsel und Haut; Grundzug1923
Countway Library BES4614
3 2044 045 980 737

27.A.332.
Stoffwechsel und Haut; Grundzug1923
Countway Library BES4614
3 2044 045 980 737